Aus der Medizinischen Universitätsklinik Würzburg
Direktor: Professor Dr. med. K. Kochsiek
und aus der Klinik Lippe Bad Meinberg
Chefarzt: Dr. med. K. Machalke

Plasmakonzentrationen und lipidsenkende Wirkung von Etofibrat, Bezafibrat und Xantinol-Nikotinat bei Patienten mit Hyperlipoproteinaemien

Inaugural-Dissertation
verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von
Surjadjiman Djaja
aus Djakarta, Indonesien

Würzburg, den 22. Oktober 1980

1981

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Würzburg
Direktor: Professor Dr. med. K. Kochsiek
und aus der Klinik Lippe Bad Meinberg
Chefarzt: Dr. med. K. Machalke

Plasmakonzentrationen und lipidsenkende Wirkung von Etofibrat, Bezafibrat und Xantinol-Nikotinat bei Patienten mit Hyperlipoproteinaemien

Inaugural-Dissertation
verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von
Surjadjiman Djaja
aus Djakarta, Indonesien

Würzburg, den 22. Oktober 1980

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Referent: Professor Dr.med. E. Richter

Korreferent: Professor Dr.med. H.A. Kühn

Dekan: Professor Dr.med. K.H. Wulf

Tag der mündlichen Prüfung: 3.2.1981

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät

der Universität Würzburg

INHALTSVERZEICHNIS

I. Abkürzungen 1

II. Einleitung

1. Fettstoffwechselstörungen

a. Klinische Bedeutung 3

b. Klassifikation 5

c. Therapie 8

2. Fragestellung der Arbeit 12

III. Methodik

1. Verwendete Medikamente 13

2. Patientenkollektive 14

3. Versuchsanordnung

a. Applikationsmodus 16

a. Praktisches Vorgehen 16

4. Bestimmungsmethode der einzelnen Parameter 19

5. Statistische Auswertung 25

IV. Ergebnisse 26

V. Diskussion 67

VI. Zusammenfassung 70

Danksagung 72

Literaturverzeichnis 73

Lebenslauf 82

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543520_0029

I ABKÜRZUNGEN

Pat. = Patienten (männlich und weiblich).
HLP = Hyperlipoproteinaemie
(Klassifikation nach Frederickson).
E-Gruppe = Etofibrat-Behandlungsgruppe (E).
B-Gruppe = Bezafibrat-Behandlungsgruppe (B).
N-Gruppe = Xantinol-Nikotinat-Behandlungsgruppe (N).
HMG-Reduktase = Hydroxy-Methyl-Glutaryl-Reduktase.
CS = Clofibrinsäure.
BF = Bezafibrat.
NS = Nikotinsäure.
Chol. = Cholesterin im Serum (mg/100 ml).
Tri. = Triglyceride im Serum (mg/100 ml).
LP = Lipoprotein.
LDL = Low density lipoprotein (mg/100 ml),
Synonym: ß-Lipoprotein.
VLDL = Very low density lipoprotein (mg/100 ml),
Synonym: Prae-ß-Lipoprotein.
HDL = High density lipoprotein (mg/100 ml).
Synonym: α-Lipoprotein.
Hb = Haemoglobin (g/100 ml).
HBE = Hb-Konzentration pro Erythrozyt (pg).
Ery = Erythrozytenzahl pro mm^3.
Leuko = Leukozytenzahl pro mm^3.
BSG = Blutsenkungsgeschwindigkeit nach Westergreen.
Quick = Thromboplastinzeit nach Quick (%).
Throm = Thrombozytenzahl x 1000 pro mm^3.
BZ = Blutzucker (mg/100 ml).
Harnst. = Harnstoff im Serum (mg/100 ml).
Kreatin. = Kreatinin im Serum (mg/100 ml).

MW = Arithmetischer Mittelwert.

$\bar{x}$ = Arithmetischer Mittelwert.

$\tilde{x}$ = Medianwert.

SEM = Standard Error Mean.

s = Standard deviation.

R = Summe of ranks.

p = Irrtumswahrscheinlichkeit.

z = Prüfgröße des U-Testes nach Mann-Whitney.

x^2 = Prüfgröße des Mediantestes.

ns = nicht signifikant.

ug = mikrogramm.

umol = mikromol.

II E I N L E I T U N G

1. FETTSTOFFWECHSELSTÖRUNGEN

a. KLINISCHE BEDEUTUNG

Mit der Besserung der Ernährungslage und Übergang zum Luxuskonsum hat in den letzten Jahrzehnten die Zahl der atherogenen Gefäßerkrankungen besonders in den westlichen Ländern stark zugenommen. Sogenannte Risikofaktoren - wie Hypercholesterinaemie, Hypertonie, Nikotinabusus, etc. - spielen für diese Entwicklung eine bedeutende Rolle, wie in den zahlreichen epidemiologischen Studien belegt wurde (43, 44, 45), wobei von einigen Autoren der HLP ein Stellenwert als Risikofaktor erster Ordnung zugeschrieben wird (44, 47).
Auch weitere Studien weisen auf das vorzeitige Auftreten der Atherosklerose bei HLP primärer oder sekundärer Genese hin (10, 22, 31, 52).
Da die Lipide im Serum an Proteinkörper - sogenannte Apoproteine - gebunden transportiert werden, wird eine Vermehrung von Blutfett als sogenannte Hyperlipoproteinaemie bezeichnet (21, 53).

Man unterscheidet primäre oder essentielle HLP von sekundärer HLP je nach dem, ob eine genetische oder exogene Ursache dieser Fettstoffwechselstörung in Frage kommt (21, 41, 43, 47, 53).

Sekundäre HLP treten häufig bei Diabetes mellitus, Adipositas, Hypothyreose, Niereninsuffizienz, nephrotischem Syndrom, Pankreas- und Lebererkrankung auf.

Symptomatisch können sie außerdem bei Schwangerschaft, Alkoholkonsum und Medikamenteneinnahmen -z.B. Oesterogene, Corticosteroide, Thiazide, usw.- vorkommen.
Da die Lipoproteine bei der Elektrophorese bzw. Ultrazentrifuge je nach ihrer Dichte eine unterschiedliche Wanderungsgeschwindigkeit bzw. Floatingrate aufweisen, lassen sie sich in entsprechende Fraktionen unterteilen (siehe Abbildung 1).

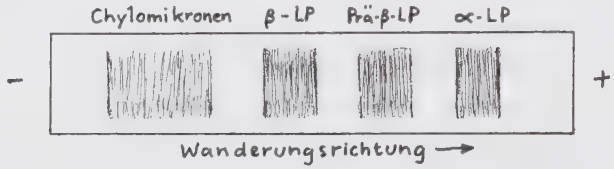

Abbildung 1
Lipidelektrophorese (Literatur-Nr.53,S.103)

Man unterscheidet:

- Lipoproteine sehr niederer Dichte
  = very low density lipoproteins (VLDL).
- Lipoprotein niederer Dichte
  = low density lipoproteins (LDL).
- Lipoprotein hoher Dichte
  = high density lipoproteins (HDL).

Siehe Abbildung 2.

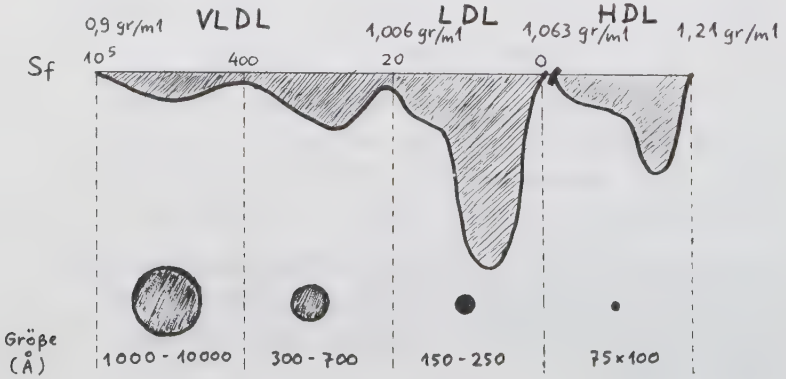

Abbildung 2
Dichtespektrum der Plasmalipoproteine
(Literatur-Nr.43,S.26)

Den VLDL und LDL wird eine atherogene Gefäßwirkung zugeschrieben, während HDL eine gefäßschützende Funktion beigemessen wird (16, 36, 54).
Aufgrund der Beobachtung, daß der Erhöhung von bestimmten Lipoproteinfraktionen ein entsprechendes klinisches Erscheinungsbild zu Grunde liegt, haben erstmals Frederickson, Levy und Lee 1967 die Klassifikation der HLP in Typ I bis V nach den jeweiligen Lipoproteinmustern vorgeschlagen (12).

b. KLASSIFIKATION

HLP Typ I

Pathogenese: Primär bei angeborenem Mangel an Lipoproteinlipase (Havel und Gordon 1960). Autosomal rezessiver Erbgang. Bekannt als Bürger - Grützesche - Krankheit.
Sekundär möglich bei akuter Pankreatitis.

Morphologie: Hepatosplenomegalie. Bei primärer Erkrankung abdominale Koliken bereits im Kindesalter.
Lipaemia retinalis und Bildung von eruptiver Xanthome.

Labor: Serum milchig trüb mit Rahmschicht. Cholesterin erhöht. Triglyceride massiv erhöht. Hyperchylomikronaemie. LDL meist erhöht. VLDL erhöht. HDL erhöht.

HLP Typ II

Pathogenese: Primär bei angeborener Krankheit mit Hyperaktivität der HMG - Reduktase (41). Autosomal inkompletter dominanter Erbgang.
Sekundär möglich bei Hypothyreose, nephrotischem Syndrom und Einnahme von Ovulationshemmern.

Morphologie: Frühzeitige Arteriosklerose, tendinöse Xanthome und Arcus lipoides können bei primärer Erkrankung beobachtet werden.

Labor:

Typ IIa: Serum klar. Cholesterin vermehrt. Triglyceride normal. LDL erhöht. VLDL normal. HDL normal bis leicht erhöht.

Typ IIb: Serum klar bis trüb. Cholesterin erhöht. Triglyceride erhöht. LDL erhöht. VLDL erhöht (ca. 2 x höher als normal). HDL normal.

HLP Typ III

Pathogenese: Sehr seltene angeborene Erkrankung. Erbgang noch unbekannt.

Morphologie: Tendinöse und tuberöse Xanthome, periorbitale Xanthelasmata und Arcus lipoides können auftreten.

Labor: Serum trüb. Cholesterin deutlich erhöht. Triglyceride stark erhöht. Breite ß-Bande (intermediate density lipoprotein)

HLP Typ IV

Pathogenese: Primär bei angeborener Genese. Entstehungsmechanismus noch unbekannt. Sekundär möglich bei Adipositas, Diabetes mellitus, chronischer Niereninsuffizienz, nephrotischem Syndrom, Alkoholinduzierung, Kohlenhydratinduzierung, Pankreas- und Lebererkrankung sowie Einnahme von Ovulationshemmer.

Morphologie: Häufig Hepatomegalie, Xanthelasmata und eruptive Xanthome.

Labor: Serum trüb bis milchig. Cholesterin normal bis erhöht. Triglyceride erhöht bis stark erhöht. LDL normal. VLDL stark erhöht. HDL vermindert.

HLP Typ V

Pathogenese: Primär als angeborene Krankheit. Sekundär möglich bei insulinpflichtigem Diabetes mellitus und akuter Pankreatitis.

Morphologie: Auftreten von abdominalen Koliken ausschließlich im Erwachsenenalter. Eruptive Xanthome, Lipaemia retinalis und Hepatosplenomegalie können beobachtet werden.

Labor: Serum milchig trüb und Rahmschicht. Cholesterin erhöht. Triglyceride massiv erhöht. Hyperchylomikronaemie - LDL erniedrigt. VLDL stark erhöht. HDL erniedrigt.

c. THERAPIE DER HLP

Die medikamentöse Therapie der HLP sollte nur bei nichtausreichender Lipidsenkung durch diätetische Maßnahmen in Frage kommen.
Bei HLP Typ I gilt die Diät als einzig wirksame Therapie.
Verschiedene Studien haben gezeigt, daß eine Therapie mit Lipidsenkern - wie Clofibrat, Etofibrat und Bezafibrat - zu HDL-Erhöhung bei gleichzeitiger LDL-Verminderung führt (16, 36, 54).
In den tierexperimentellen Untersuchungen konnte man nachweisen, daß mit der Senkung der Lipide eine Rückbildung der Arteriosklerose möglich war (56). Hinweise für eine Regression arterieller Läsionen beim Menschen- wie Besserung der Angina pectoris und der EKG- Veränderungen (4, 57), sowie des angiographischen Befundes (8, 42) - nach langjähriger lipidsenkender Therapie wurden bereits beschrieben.

Als Faustregel zur Therapie der HLP gilt (21) :
Bei Cholesterinwerten zwischen 250 und 300 mg/100 ml und bzw. oder Triglyceridwerten zwischen 150 und 250 mg/100 ml sollen die Patienten auf eine mögliche Gefährdung aufmerksam gemacht werden, wobei diätetische Maßnahmen einzuleiten sind.
Oberhalb dieser Grenzen ist eine konsequente medikamentöse Therapie indiziert.

Lipidsenkende Pharmaka

Clofibrat

Clofibrat wurde erst 1962 von Thorp und Waring in die Therapie der HLP eingeführt (51). Der Wirkungsmechanismus von Clofibrat ist bisher noch nicht vollständig geklärt. In jüngster Zeit wurde das Clofibrat vorübergehend vom Bundesgesundheitsamt aufgrund einer WHO-Studie von Oliver et al (35) verboten. Das Verbot war umstritten und erwies sich aus wissenschaftlicher Sicht als nicht haltbar (29). Inzwischen hat das Bundesgesundheitsamt seine Entscheidung rückgangig gemacht und das Clofibrat mit Einschränkungen wieder zugelassen.
Es wird angenommen, daß

- die cholesterinsenkende Wirkung des Clofibrats auf einer Hemmung der HMG-Reduktase -ein Enzym, das bei der Cholesterinbiosynthese eine Rolle spielt- beruhen soll (9, 15, 34, 39, 49).
- die triglyceridsenkende Wirkung aufgrund einer Hemmung der Triglyceridbiosynthese durch eine Verzögerung der Freisetzung von Lipoprotein aus der Leber (49), einer Verminderung der freien Fettsäure im Serum (39) und einer erhöhten Ausscheidung von neutralen und sauren Steroiden im Darm (15) hevorgerufen werden soll.

Clofibrat hat sich besonders bei der Behandlung der Hypertriglyceridämie durchgesetzt. Seine Wirkung auf das Cholesterin in der LDL-Fraktion ist hingegen beschränkt (28).
Die Dosierung mit 1,5 bis 2,0 g/ die hat sich gut bewährt (14,45).

Nikotinsäure und ihre Derivate

Nikotinsäure wird seit 1955 wegen ihrer cholesterinsenkenden Wirkung für die Therapie der HLP verwendet (3, 28).
Sie führt auch zur leichten Triglyceridsenkung. Nikotinsäure soll den Abström der VLDL aus der Leber ins Serum vermindern (27). Der eigentliche Wirkungsmechanismus von NS auf die Lipidsenkung ist noch unklar.
Die wirksame Dosierung von NS liegt bei 4 - 6 g/ die (3, 13).
Bei den Derivaten von NS benötigt man eine geringere Dosis (13, 59).

Etofibrat

Etofibrat ist ein Doppelester aus Clofibrinsäure und Nikotinsäure. Es wird nur teilweise im Körper zu Clofibrinsäure und Nikotinsäure gespalten und metabolisiert, daher unterliegt Etofibrat einer anderen Biotransformation als Clofibrat (26).
Aufgrund der CS- und NS-Komponente besitzt Etofibrat die Wirkungseigenschaften von Clofibrat und Nikotinsäure. Etofibrat wird seit 1974 wegen seiner hohen Wirksamkeit zur Senkung von Chol. und Tri. in der Therapie der HLP eingesetzt (20, 24, 46).

Die übliche Dosierung beträgt 900 mg/ die (3 x 300 mg). Seit 1978 ist Etofibrat in Retardform mit 500 mg Kapseln als zur Zeit einziger Retardlipidsenker mit Einmalgabe pro die im Handel.
Trotz wesentlich niedrigerer Dosierung besitzt die Retardzubereitung des Etofibrats eine sehr gute lipidsenkende Wirksamkeit (18, 28).

Bezafibrat

Bezafibrat - ein neues Derivat von Clofibrinsäure - ist seit 1978 als Lipidsenker im Handel.
Bezafibrat besitzt eine höhere Wirksamkeit als Clofibrat und sein Wirkungsmechanismus unterscheidet sich von dem des Clofibrats nicht wesentlich (7, 9, 50).
Bezafibrat senkt Cholesterin und Triglyceride.
Die bewährte Dosierung beträgt 600 mg/ die (3 x 200 mg) (19, 36).

Auf weitere lipidsenkende Pharmaka wie Fenofibrat, essentielle Phospholipide, Cholestyramin, Sitosterin und D-Thyroxin wird nicht näher eingegangen, da sie in der Studie nicht verwendet werden.

2. FRAGESTELLUNG DER ARBEIT

1. Ist durch eine 4-wöchige stationäre Behandlung in einer Rehabilitationsklinik unter standardisierter Kost (1800 Kalorien) in den 3 Therapiegruppen ein Behandlungserfolg bezüglich der Lipidsenkung zu erzielen ?

2. Ist bei Vergleich in den einzelnen Therapiegruppen ein unterschiedlicher Therapieerfolg festzustellen ?

3. Welche Wirkspiegel des Pharmakons bzw. des Metabolits im Plasma bzw. im Urin stellen sich bei den jeweiligen Therapieformen ein ?

4. Treten unter den einzelnen Therapieformen Nebenwirkungen auf ?

5. Welche Therapieform von den drei Gruppen ist zu empfehlen ?

III METHODIK

1. VERWENDETE MEDIKAMENTE

- Etofibrat

  Kapsel à 500 mg Wirksubstanz in Retard-zubereitung.
  Handelsname: Lipo Merz retard.
  Hersteller: Fa. Merz u. Co., Frankfurt/M.

- Bezafibrat

  Dragee à 200 mg Wirksubstanz.
  Handelsname: Cedur.
  Herstaller: Fa. Boehringer, Mannheim.

- Xantinol-Nikotinat

  Tablette à 500 mg Wirksubstanz in Retard-zubereitung.
  Handelsname: Complamin retard.
  Hersteller: Fa. Wulfing, Neuss.

2. PATIENTENKOLLEKTIVE

In die Studie aufgenommen wurden insgesamt 52 unvorbehandelte männliche und weibliche Patienten, die sich in einer mindestens fünfwöchigen kurklinischen Behandlung befanden. Die Gesamtkollektivierung erfolgte in 14 Monaten.
Es wurden Patienten mit primärer oder sekundärer HLP vom Typ IIa, IIb und IV nach Frederickson in die Studie aufgenommen, deren Chol. $\geqslant$ 300 mg/100 ml Serum und bzw. oder Tri. $\geqslant$ 250 mg/100 ml Serum betrugen.
Bei keinem der Patienten lag eine schwerwiegende organische Erkrankung wie z.B. insulinpflichtiger Diabetes mellitus, dekompensierte Herzinsuffizienz, dekompensierte Lebercirrhose oder sonstige Krankheiten, die eine Bettruhe erforderlich machten, vor.
Das Patientengut bestand aus 3 Gruppen: Etofibrat-Gruppe, Bezafibrat-Gruppe und Nikotinsäure-Gruppe, wie aus der Tabelle III/ 1 hervorgeht. Die Kollektivierung der Patienten in die einzelnen Gruppen erfolgte nach dem Prinzip, daß in Frage kommende Patienten auf einer bestimmten Station grundsätzlich einer bestimmten Prüfgruppe zugeteilt wurden, z.B. E auf Station 1, B auf Station 2 und N auf Station 3.

Tabelle III/ 1

Gruppenkenngrößen

Etofibrat

n	= 21 (11 Männer + 10 Frauen)
Typ IIa	: 5
Typ IIb	: 7
Typ IV	: 9
Alter	: 53 ± 2 Jahre
Gewicht	: 78 ± 4 kg
	signifikante Gewichtsabnahme von 2 %.
Dosis	: 1. Woche: 2 x 500 mg / die.
	2., 3., 4. Woche: 1 x 500 mg / die.

Bezafibrat

n	= 13 (6 Männer + 7 Frauen)
Typ IIa	: 0
Typ IIb	: 7
Typ IV	: 6
Alter	: 52 ± 3 Jahre
Gewicht	: 78 ± 3 kg
	signifikante Gewichtsabnahme von 3 %.
Dosis	: 3 x 200 mg / die.

Xantinol-Nikotinat (Nikotinsäure)

n	= 18 (4 Männer + 14 Frauen)
Typ IIa	: 10
Typ IIb	: 6
Typ IV	: 2
Alter	: 53 ± 1 Jahre
Gewicht	: 74 ± 3 kg
	signifikante Gewichtsabnahme von 2 %.
Dosis	: 1. Woche: 3 x 500 mg / die.
	2., 3., 4. Woche: 2 x 500 mg / die.

3. VERSUCHSANORDNUNG

a. Applikationsmodus

- Bei E- Gruppe in der 1. Woche Etofibrat ret. 2 Kapseln à 500 mg/ die, jeweils um 8 Uhr und 19 Uhr.
  Als Erhaltungsdosis ab 8. Tag bis zum 28. Tag 1 Kaps./ die, jeweils um 8 Uhr.
- Bei B- Gruppe kontinuierlich ab 1. Tag bis zum 28. Tag Bezafibrat 3 Dragees à 200 mg / die, jeweils 1 Dragee um 8, 14 und 19 Uhr.
- Bei N- Gruppe in der 1. Woche Xantinol-Nikotinat 3 Tabletten à 500 mg / die, jeweils 1 Tablette um 8, 14 und 19 Uhr.
  Als Erhaltungsdosis ab 8. Tag bis zum 28. Tag 2 Tabletten à 500 mg / die, jeweils eine um 8 und 19 Uhr.

b. Praktisches Vorgehen

Vor Beginn der Behandlung wurden die Pat. ca. 5 Tage vorbereitet, wobei u.a. die Patienten nach den entsprechenden Kriterien ausgewählt und über die Studie aufgeklärt wurden. Eine Begleitmedikation, die keiner absoluten Indikation bedurfte, wurde im Einvernehmen mit den Patienten unterlassen. Um die Ernährungsbedingungen bei allen Patienten zu homogenisieren, erhielten alle Patienten die gleiche Kost mit 1800 Kal./die, wobei die Kalorienanteile ca. 50% aus Kohlenhydraten, ca. 20% aus Eiweiß und ca. 30 % aus Fett zusammengestellt wurden.
Die Patienten waren angehalten, vor der Blutentnahme mindestens 12 Stunden nüchtern zu sein. Parallel zu den Blutentnahmen wurde 24- Stundenurin gesammelt, jeweils vom Vortag 7^{h} bis zum Blutentnahmetag 7^{h}.

Die Urinmenge wurde registriert. Nach sorgfältigem Rühren wurde aus dem Sammelgefäß 100 ml Urin entnommen.
Das Vorgehen der Laborbestimmungen und sonstiger Untersuchungen geht aus der Tabelle III/2 hervor.
Die Pat. wurden einmal wöchentlich nach den möglichen subjektiven Nebenwirkungen gefragt.

Tabelle III/ 2

Praktisches Vorgehen

0 - vor der Behand. -	I -am 8.Tag-	II -am 15.Tag-	III -am 22.Tag-	IV -am 29.Tag-
Chol. Tri. Metabolit* Lipidelektrophorese	Chol. Tri. Metabolit*	Chol. Tri. Metabolit*	Chol. Tri. Metabolit*	Chol. Tri. Metabolit* Lipidelektroph.
Hb HBE Ery Leuko BSG Quick Throm GOT GPT y-GT Harnst. Kreatin. Urinstatus				Hb HBE Ery Leuko BSG Quick Throm GOT GPT y-GT Harnst. Kreatin. Urinstatus
BZ Harnsäure EKG Blutdruck Körpergewicht	Körpergew.	Körpergew.	Körpergew.	Körpergewicht

* Bei E-Gruppe: CS im Plasma aus 10 ml Blut + 1 ml 3,13 % Natriumcitrat
CS im 24-Stunden-Sammelurin
Bei B-Gruppe: BF im Plasma aus 10 ml Blut + 1 ml 3,13 % Natriumcitrat
BF im 24-Stunden-Sammelurin
Bei N-Gruppe: NS im Vollblut aus 5 ml Blut + 1 ml 3,13 % Natriumcitrat
NS im Plasma aus 5 ml Blut + 1 ml 3,13 % Natriumcitrat

4. Bestimmungsmethode der einzelnen Parameter

Die Chol. - und Tri.- Bestimmungen wurden nach der enzymatischen Methode mittels gegenwärtig auf dem Markt befindlicher Präparate durchgeführt (Boehringer Mannheim Diagnostica).
Das Bestimmungsverfahren des Pharmakons bzw. des Metabolits wird im einzelnen auf den Seiten von 20 bis 24 beschrieben, wobei alles Untersuchungsmaterial in einem Tiefkühlschrank bei - 20° C. aufbewahrt wurde. Nach Abschluß der klinischen Studie wurden die Proben aufgetaut, gleichmäßig geschüttelt und in zwei gleiche Portionen aufgeteilt und anschließend wieder bis - 20° C. eingefroren. Eine Portion wurde in tiefgefrorenem Zustand zwecks Bestimmung des Pharmakons bzw. des Metabolits in ein auswärtiges Labor transportiert (Pharmbiodyn, Dr. Friedrich, 7809 Denzlingen). Bei der Lipidelektrophorese kam das Polyanionpräzipitationsverfahren unter Mithilfe des im Handel zugänglichen Lipidophorsystems zur Anwendung. Hierdurch wurden die einzelnen Lipoproteinfraktionen nach Methode nach Wieland und Seidel ermittelt (55).
Die Bestimmung von den laborchemischen Begleitparametern erfolgte unter Mithilfe der üblichen Präparate (Boehringer Mannheim Diagnostica).

Methodenkurzbeschreibung zur Clofibrinsäurebestimmung

Gesamt- Clofibrinsäurebestimmung in Plasma und Urin nach Hydrolyse der möglichen vorhandenen Estermoleküle (z.B. Etofibratspuren).
250 ul Plasma bzw. Urin + 10 bzw. 15 ul (bei Urin) interner Standard (18,3 mg 4 - (4-Chlor- 2-Methylphenoxy)- Buttersäure (MB) ad 10 ml mit Me thanol gelöst) gut mischen,
Proben 10 Minuten ins Eisbad stellen,
+ 0,5 ml Äthanol eiskalt am Mixer zugeben,
10 Minuten bei 0^{o} C. zentrifugieren (5500 UPM),
Überstand mit Pasteurpipette in Rundröhrchen mit Schraubverschluß überführen,
+ 0,5 ml 6n KOH,
30 Minuten Wasserbad 85^{o} C.
+ 0,5 ml 10n HCL,
30 Minuten Wasserbad 85 ^{o} C. kühlen,
+ 6,0 ml Toluol (gereinigt durch Ausschütteln mit NaOH, HCL und H_2 O),
15 Min. schütteln (200 UPM), 10 Min. zentrifugieren (5000 UPM),
5 ml organ. Phase in Spitzröhrchen mit Schraubverschluß überführen
+ 100 ul 0,2 n NaOH,
5 Min. schütteln (200 UPM),
5 Min. zentrifugieren (5000 UPM)
60 ul wässrige Phase in Automaten (WISP/Waters) - Röhrchen überführen
+ 60 ul 2,5%-ige Essigsäure in Methanol
gut mischen,
Probe ist fertig zur Injektion.

Die HPLC-Analyse erfolgt über eine RP 18-Säule/ Knauer, 12 cm, Lichrosorb, 5 um.
Mobile Phase: Methanol/Wasser 60:40 + 0,0413 % $H_3 PO_4$ (w/v)
Flußgeschwindigkeit: 1 ml/Min.
UV-Detektion: 230 nm (Pye-Unicam/variabler UV-Detektor)
HPCL-Pumpe: 6000 A
Injektionsautomat: WISP (Waters)
Registrierung: 2-Kanalschreiber (Ricadenki)
Auswertung: von Hand/Peakhöhenmethode

Erstellung der Eichkurve:

Bei der Erstellung der Eichkurve wurde Plasma von Blutspendern verwendet, im Falle von Urin Leerurin (Nullwert). Es wurde entsprechend obiger Vorschrift verfahren, wobei dem Plasma bzw. Urin wechselnde Mengen Clofibrinsäure zugesetzt wurden.

Methodenkurzbeschreibung zur Bezafibratbestimmung

Bezafibratbestimmung in Urin und Plasma

0,5 bzw. 0,25 ml Urin bzw. Plasma
+ 20 bzw. 10 ul 5 n HCL
+ 20 ul PB-0 (50,3 mg 4- (2,4 Dichlorphenoxy)-Buttersäure (PB) / Serva, Heidelberg ad 10 ml mit Methanol gelöst) bzw. 10 ul MB- 0 (23,0 mg 4- (4-Chlor-2-Methylphenoxy)- Buttersäure (MB) ad 10 ml mit Methanol gelöst (Serva, Heidelberg)
+ 6 ml Di-isopropyläther (ausgeschüttelt mit NaOH, HCL und H_2O)
5 Min. bei 2.200 UPM schütteln
5 Min. bei 5.000 UPM zentrifugieren

5 ml organische Phase in Spitzröhrchen mit Schraubverschluß überführen
+ 0,5 bzw. 0,1 ml 0,2 n NaOH
5 Min. bei 2.200 UPM schütteln
5 Min. bei 5.000 UPM zentrifugieren
60 ul wässrige Phase entnehmen und im Automatenröhrchen überführen
+ 60 ul 2,5%-ige Essigsäure in Methanol, gut mischen, davon 12 ul auftragen.

Die HPLC-Analyse erfolgt über eine RP 18-Säule/Knauer, 12 cm, Lichrosorb, 5 um-Material.
Mobile Phase: Methanol/Wasser 60:40 + 0,0413% H_3PO_4(w/v)
Flußgeschwindigkeit: 1 ml/Min.
UV-Detektion: 230 nm /Pye-Unicam / variabler UV-Detektor)
HPLC-Pumpe: 6.000 A. Waters
Injektionsautomat: WISP (Waters)
Registrierung: 2-Kanalschreiber (Ricadenki)
Auswertung: von Hand / Peakhöhenmethode

Erstellung der Eichkurve:

Bei der Erstellung der Eichkurve wurde Plasma von Blutspendern verwendet. Im Falle von Urin Leerurin (Nullwert). Es wurde entsprechend obiger Vorschrift verfahren, wobei dem Plasma bzw. Urin wechselnde Mengen Bezafibrat zugesetzt wurden.

Methodenkurzbeschreibung zur Nikotinsäurebestimmung

Nikotinsäure in Plasma, Vollblut und Urin

1. Nikotinsäurebestimmung aus Plasma u. Vollblut

Hämolyse: Vollblut direkt aus dem Gefrierschrank in ein Ultraschallbad. Auftauen unter gleichzeitigem Beschallen, insgesamt 15 Min. Ultraschall.

Interner Standard: 50,3 mg 4- (2,4-Dichlorphenoxy)-Buttersäure (PB) ad 10 ml mit Methanol lösen.
0,5 ml dieser Standardlösung werden mit 14,5 ml Äthanol p.a. gemischt u. im Eisschrank aufbewahrt. Davon werden 0,5 ml in Polypropylenröhrchen vorgelegt. Diese ins Eisbad stellen.

+ 250 ul Plasma oder hämolysiertes Vollblut am Mixer zugeben
10 Min. Eisbad
10 Min. bei 7.000 UPM zentrifugieren, 0^{o} C.
Überstand in Spitzröhrchen überführen
am Rotationsverdampfer zum Trocknen einengen (40^{o}C)
aufnehmen mit 50 ul einer Mischung Propanol-2, H_2O, Eisessig (6:4:0,1)
Wände des Röhrchens gut benetzen
2 Min. 2.500 UPM zentrifugieren und
auftragen (10 ul, Strichlänge 10mm)
Auftragsgerät: Linomat CAMAG
HPLTC-Platte: Fertigplatten Kieselgel 60 F Merck 5642
Laufmittel: Toluol, Methanol, Aceton, Eisessig, (70:20:5:0,5:0,30)
Plattenvorbehandlung: Vorlaufen 12 Stunden im Laufmittel, 2 h 100^{o} C. trocknen
Vor dem Scannen Laufmittel durch Evakuieren entfernen

Vor dem Laufen Platten äquilibrieren (direkt nach dem Auftragen)
Laufstrecke 80 mm
Auftragshöhe 5,5 - 6,0 mm
Scan: 0,5 mm/Sek (DC-Scanner CAMAG)
Wellenlänge: 270 nm (Deuterinumlampe)
Auswertung: von Hand, Peakhöhenmethode

2. Nikotinsäurebestimmung im Urin

40 ul Urin
+ 40 ul einer Mischung (Methanol 30 ul + 10 ul Standard MP) (2 - (4-Chlor-2-Methylphenoxy)-Propionsäure (MP) (42,9 mg/10 ml MeOH)
mischen, davon 10 ul auftragen

Kontrollprobe:
40 ul Urin
+ 40 ul einer Mischung (250 ul NS-0 (12,3 mg Nikotinsäure (NS) ad 10 ml Methanol (MeOH) + 250 ul MP-0 (2- (4-Chlor-2-Methylphenoxy)-Propionsäure (MP) 42,9 mg/10 ml MeOH)
gut mischen und davon 10 ul auftragen.
Die Auftragung von Probe und Kontrollprobe (Probe mit NS) erfolgte alternierend, so daß jeweils 1 Patient auf eine Platte kam, d.h. 5 Proben (N0-N4). Im Falle der Vollblutproben wurde NS zur Doppelprobe zusätzlich aufgetragen.

5. Statistische Auswertung

Die Auswertung der prozentualen Änderung der Lipid- bzw. Lipoproteinwerte sowie die Plasmakonzentrationen der Pharmaka bzw. deren Metaboliten einschließlich der Verträglichkeitsparameter nach Medikamentengabe wurde mit Hilfe des t-Testes für verbundene Stichproben durchgeführt.
Zusätzlich wurden die Ausgangs- und Endwerte von Chol., Tri. sowie die Endwerte von HDL der E- und B-Gruppe bei Typ IIb und IV mit Hilfe des Mediantestes und des U-Testes ausgewertet.
Signifikante Ergebnisse wurden in der üblichen Symbolik gekennzeichnet: einer Irrtums-wahrscheinlichkeit von 5 %, 1 % und 0,1 % entsprechen die Zeichen: ., .. und ... .

IV ERGEBNISSE

Im folgenden wurden die Untersuchungsergebnisse der Parameter wie Chol., Tri., LP, CS im Plasma und im Urin, BF im Plasma und im Urin, Blutbild, Thromboplastinzeit nach Quick, Thrombozytenzahl, Transaminasen, Harnstoff, Kreatinin einschl. Körpergewicht durch Einzelwerttabelle bezüglich ihrer Veränderung dargestellt und zusätzlich in Form einer zusammenfassenden Tabelle noch sinngemäß verdeutlicht, wobei eine Zuordnung nach Therapiegruppe und HLP-Typ erfolgte.
Die Untersuchung des Plasmas und des Vollblutes von den mit Xantinol-Nikotinat behandelten Pat. nach der auf Seite 23 und 24 beschriebenen Methode ergab keine signifikante Konzentration der NS oder des Xantinol-Nikotinats. Es wurde bei einigen Patienten versucht, die NS-bzw. Xantinol-Nikotinat-Konzentration im 24-Stunden-Urin zu bestimmen, was zu dem gleichen Ergebnis führte.
Aus dem oben beschriebenen Grund konnten zum Vergleich der Lipidwirksamkeit und der Pharmakakonzentrationen im Plasma nur die E- und B-Gruppe und zwar die Patienten mit HLP Typ IIb und IV - in der B-Gruppe befanden sich keine Patienten mit HLP Typ IIa - genommen werden.

Tabelle IV/ 1a

Cholesterin, E-Gruppe, Typ IIa

Name	0	I	Δ%	II	Δ%	III	Δ%	IV	Δ%
And	305	270	-11	252	-17	247	-19	209	-31
Bro	336	190	-43	212	-37	225	-33	232	-31
Mer	314	263	-16	282	-10	200	-36	273	-13
Schmi	360	228	-37	253	-30	207	-43	209	-42
Str	365	327	-10	246	-33	200	-45	140	-62
$\bar{x}$	336		-23 .		-25 ..		-35...		-36 ..
± SEM	±12		± 7		± 5		± 5		± 8

Tabelle IV/ 1b

Cholesterin, E-Gruppe, Typ IIb

Name	0	I	Δ%	II	Δ%	III	Δ%	IV	Δ%
Hub	363	317	-13	210	-42	131	-64	116	-68
Moe	402	267	-34	227	-44	225	-44	226	-44
Rex	340	301	-11	283	-17	252	-26	265	-22
Sche	304	200	-34	203	-33	189	-38	195	-36
Sin	339	250	-26	215	-37	208	-39	180	-47
Usch	276	200	-28	160	-42	151	-45	150	-46
Bop	350	336	- 4	316	-10	341	- 3	327	- 7
$\bar{x}$	339		-21..		-32...		-37...		-39...
± SEM	+15		± 5		± 5		± 7		± 7

Tabelle IV/1c

Cholesterin, E-Gruppe, Typ IV

Name	0	I	Δ%	II	Δ%	III	Δ%	IV	Δ%
Beck	416	350	-16	305	-27	267	-36	246	-41
Her	391	206	-47	204	-48	170	-57	155	-60
Krü	384	240	-38	242	-37	232	-40	209	-46
Neb	291	252	-13	212	-27	260	-11	213	-27
Nie	403	293	-27	207	-49	191	-53	190	-53
Roi	314	269	-14	269	-14	239	-24	225	-28
Sie	500	461	- 8	363	-27	400	-20	336	-33
Weg	333	330	- 1	277	-17	280	-16	282	-15
Fle	244	173	-29	168	-31	194	-20	221	- 9
$\bar{x}$	364		-21..		-31...		-31...		-35...
$\pm$ SEM	$\pm$26		$\pm$ 5		$\pm$ 4		$\pm$ 6		$\pm$ 5

Tabelle IV/1d

Cholesterin, B-Gruppe, Typ IIb

Name	0	I	Δ%	II	Δ%	III	Δ%	IV	Δ%
Cho	333	216	-35	153	-54	188	-44	215	-35
Dvo	355	224	-37	200	-44	189	-47	206	-42
Fro	354	269	-24	187	-47	204	-42	182	-49
Hip	327	253	-23	250	-24	253	-23	264	-19
Len	330	226	-32	178	-46	229	-31	220	-33
Rot	349	214	-39	186	-47	202	-42	177	-49
Schei	354	221	-38	170	-52	204	-42	182	-49
$\bar{x}$	343		-33...		-45...		-39...		-39...
$\pm$ SEM	$\pm$ 5		$\pm$ 2		$\pm$ 4		$\pm$ 3		$\pm$ 4

Tabelle IV/ 1e

Cholesterin, B-Gruppe, Typ IV

Name	0	I	Δ%	II	Δ%	III	Δ%	IV	Δ%
Bah	229	157	-31	165	-28	178	-22	151	-34
Dan	380	205	-46	208	-45	208	-45	212	-44
Hel	260	236	- 9	177	-32	169	-35	155	-40
Krü	236	174	-26	174	-26	205	-13	183	-22
Pat	312	228	-27	178	-43	156	-50	168	-46
Kru	230	147	-36	118	-49	122	-47	125	-46
$\bar{x}$	275		-29..		-37...		-35..		-39...
± SEM	+25		± 5		± 4		± 6		± 4

Tabelle IV/ 1f

Cholesterin, N-Gruppe, Typ IIa

Name	0	I	Δ%	II	Δ%	III	Δ%	IV	Δ%
Alb	317	299	- 6	300	- 5	338	- 7	294	- 7
Ape	381	323	-15	286	-25	279	-27	226	-41
Cad	357	316	-11	216	-39	211	-41	258	-28
Hof	300	258	-14	240	-20	253	-16	150	-50
Ihw,E	306	247	-19	234	-24	218	-29	236	-23
Kli	340	281	-17	245	-28	260	-24	248	-27
Mer	308	324	- 5	301	- 2	260	-16	206	-33
Pic	313	311	- 1	260	-17	241	-23	277	-12
Sut	361	236	-35	203	-44	230	-36	248	-31
Sik	340	274	-19	277	-19	155	-54	297	-13
$\bar{x}$	382		-13..		-22...		-25...		-26...
± SEM	± 9		± 3		± 4		± 5		± 4

Tabelle IV/ 1g

Cholesterin, N-Gruppe, Typ IIb

Name	0	I	Δ%	II	Δ%	III	Δ%	IV	Δ%
Boh	358	272	-24	248	-31	262	-27	252	-30
Ihw,A	303	243	-20	271	-11	250	-18	262	-14
Löf	333	277	-17	238	-29	222	-33	182	-45
Lüt	343	217	-37	289	-16	218	-36	290	-15
Rei	300	216	-28	187	-38	193	-36	188	-37
Weh	314	230	-27	190	-39	160	-49	150	-52
$\bar{x}$	326		-26...		-27..		-33...		-32..
$\pm$SEM	$\pm$ 9		$\pm$ 3		$\pm$ 5		$\pm$ 4		$\pm$ 6

Tabelle IV/ 1h

Cholesterin, N-Gruppe, Typ IV

Name	0	I	Δ%	II	Δ%	III	Δ%	IV	Δ%
Jas	304	301	- 1	289	- 5	225	-26	269	-12
Lib	361	193	-47	222	-39	250	-31	298	-17

Tabelle IV/ 2a

Triglyceride, E-Gruppe, Typ IIa

Name	0	I	Δ%	II	Δ%	III	Δ%	IV	Δ%
And	112	110	- 2	102	- 9	86	-23	191	71
Bro	215	152	-29	158	-27	191	-11	166	-23
Mer	112	117	4	134	20	122	9	101	-10
Schmi	199	60	-70	125	-37	94	-53	94	-53
Stri	132	92	-30	132	0	120	- 9	119	-10
$\bar{x}$	154		-25		-11		-17		- 5
$\pm$SEM	$\pm$ 22		$\pm$13		$\pm$10		$\pm$10		$\pm$21

Tabelle IV/2b

Triglyceride, E-Gruppe, Typ IIb

Name	0	I	Δ%	II	Δ%	III	Δ%	IV	Δ%
Hub	189	120	-37	209	11	142	-25	98	-48
Moe	316	115	-64	175	-45	193	-39	159	-50
Rex	267	218	-18	200	-25	184	-31	180	-33
Sche	192	134	-30	143	-26	139	-28	144	-25
Sin	221	180	-19	138	-38	154	-30	142	-36
Usch	265	190	-28	123	-54	179	-32	170	-36
Bop	256	246	- 4	214	-16	188	-27	129	-50
$\bar{x}$	244		-29..		-28..		-30..		-40..
$\pm$ SEM	+17		$\pm$ 7		$\pm$ 8		$\pm$ 2		$\pm$ 4

Tabelle IV/ 2c

Triglyceride, E-Gruppe, Typ IV

Name	0	I	Δ%	II	Δ%	III	Δ%	IV	Δ%
Beck	905	520	-43	350	-61	257	-72	336	-63
Her	467	133	-72	142	-70	223	-52	88	-81
Krü	264	195	-26	213	-13	212	-20	211	-20
Neb	256	93	-64	157	-39	170	-34	137	-46
Nie	771	419	-46	170	-78	159	-79	112	-85
Roi	334	133	-66	322	- 4	229	-31	180	-46
Sie	1344	857	-36	946	-30	979	-27	880	-35
Weg	320	267	-17	271	-15	270	-16	277	-13
Fle	385	171	-56	180	-53	150	-61	204	-47
$\bar{x}$	561		-47...		-40...		-44...		-48...
$\pm$ SEM	$\pm$124		$\pm$ 6		$\pm$ 9		$\pm$ 8		$\pm$ 8

Tabelle IV/ 2d

Triglyceride, B-Gruppe,Typ IIb

Name	0	I	Δ%	II	Δ%	III	Δ%	IV	Δ%
Cho	176	145	-18	118	-33	82	-53	96	-45
Dvo	265	153	-42	166	-37	200	-25	141	-47
Fro	299	202	-32	105	-65	111	-63	41	-86
Hip	317	207	-35	113	-64	112	-65	167	-47
Len	258	145	-44	109	-58	133	-48	131	-49
Rot	245	231	- 6	99	-60	207	-16	156	-36
Schei	213	141	-34	87	-59	84	-61	80	-62
$\bar{x}$	253		-30...		-54...		-47...		-53...
± SEM	±18		± 5		± 5		± 7		± 6

Tabelle IV/ 2e

Triglyceride, B-Gruppe, Typ IV

Name	0	I	Δ%	II	Δ%	III	Δ%	IV	Δ%
Bah	311	188	-40	112	-64	126	-59	101	-68
Dan	340	249	-27	191	-44	202	-41	206	-39
Hel	377	182	-52	99	-74	95	-75	90	-76
Krü	299	129	-57	109	-64	121	-60	127	-58
Pat	270	203	-25	115	-57	167	-38	157	-42
Kru	258	101	-61	83	-68	90	-65	70	-73
$\bar{x}$	309		-44...		-62...		-56...		-59...
± SEM	±18		± 6		± 4		± 6		± 6

Tabelle IV/ 2f

Triglyceride, N-Gruppe, Typ IIa

Name	0	I	Δ%	II	Δ%	III	Δ%	IV	Δ%
Alb	136	115	-15	109	-20	212	56	199	46
Ape	120	92	-23	83	-31	111	- 8	73	-39
Cad	92	88	- 4	86	- 7	105	14	88	- 4
Hof	112	108	- 4	104	- 7	98	-13	92	-18
Ihw.E	72	80	11	77	7	99	38	80	11
Kli	110	99	-10	120	9	107	- 3	98	-11
Mer	109	119	9	105	- 4	96	-12	53	-51
Pic	113	129	14	125	11	103	- 9	128	13
Sut	108	140	30	190	76	106	- 2	76	-30
Sik	67	121	81	30	19	88	-31	109	63
$\bar{x}$	104		9		9		9		- 2
± SEM	± 7		± 10		± 9		± 8		±11

Tabelle IV/ 2g

Triglyceride, N-Gruppe, Typ IIb

Name	0	I	Δ%	II	Δ%	III	Δ%	IV	Δ%
Boh	188	82	-56	111	-41	120	-36	105	-44
Ihw,A	290	145	-50	144	-50	152	-48	163	-44
Löf	194	152	-22	103	-47	149	-23	111	-43
Lüt	204	184	-10	132	-35	132	-35	157	-23
Rei	188	138	-27	157	-16	191	2	178	- 5
Weh	207	101	-51	110	-47	123	-41	100	-52
$\bar{x}$	212		-36..		-39...		-30..		-35..
± SEM	±16		± 8		± 5		± 7		± 7

Tabelle IV/ 2h

Triglyceride, N-Gruppe, Typ IV

Name	0	I	Δ%	II	Δ%	III	Δ%	IV	Δ%
Jas	199	133	-22	134	-33	117	-41	104	-48
Lib	407	330	-19	419	3	430	6	506	24

Tabelle IV/ 3a

Lipoproteine, E-Gruppe, Typ IIa

	HDL			VLDL			LDL		
Name	0	IV	Δ%	0	IV	Δ%	0	IV	Δ%
And	210	220	5	85	90	6	440	380	-11
Bro	240	240	0	90	80	-11	410	280	-31
Mer	260	290	12	60	60	0	480	330	-31
Schmi	120	160	33	130	90	-31	560	310	-45
Str	170	210	24	240	100	-58	530	270	-49
$\bar{x}$	200		15	121		-19	484		-34
±SEM	±25		±6	±32		±12	±28		± 6

Tabelle IV / 3b

Lipoproteine, E-Gruppe, Typ IIb

	HDL			VLDL			LDL		
Name	0	IV	Δ%	0	IV	Δ%	0	IV	Δ%
Hub	160	190	19	150	200	33	370	160	-57
Moe	160	190	19	250	110	-56	530	330	-38
Rex	160	200	25	210	170	-19	520	350	-33
Sche	120	180	50	510	430	-19	310	180	-42
Sin	110	160	45	280	220	-21	470	320	-32
Usch	170	200	18	210	170	-19	310	250	-19
Bop	220	230	5	190	170	-11	400	290	-28
$\bar{x}$	157		26..257			-16	416		-36...
± SEM	±14		± 6	±45		±10	±35		± 5

Tabelle IV / 3c

Lipoproteine, E-Gruppe, Typ IV

	HDL			VLDL			LDL		
Name	0	IV	Δ%	0	IV	Δ%	0	IV	Δ%
Beck	60	110	83	340	190	-44	650	320	-51
Her	80	140	75	310	120	-61	400	210	-48
Krü	60	50	-17	300	120	-60	410	300	-27
Neb	210	220	5	200	110	-45	420	240	-43
Nie	50	90	80	450	110	-76	570	290	-49
Roi	100	160	60	370	130	-65	510	350	-31
Sie	70	110	57	710	540	-24	690	530	-23
Weg	120	160	33	360	260	-28	530	540	2
Fle	120	150	25	420	280	-33	450	300	-33
$\bar{x}$	97		45..384			-48...	514		-34...
± SEM	±17		±12	±47		± 6	±35		± 6

Tabelle IV / 3d

Lipoproteine, B-Gruppe, Typ IIb

	HDL			VLDL			LDL		
Name	0	IV	Δ%	0	IV	Δ%	0	IV	Δ%
Cho	100	150	50	300	110	-63	560	27	-50
Dvo	290	140	-17	180	230	28	400	350	-13
Fro	250	270	8	120	80	-33	550	310	-44
Hip	250	220	-12	230	140	-39	330	290	-12
Len	300	290	- 3	290	110	-62	500	360	-28
Rot	170	180	6	230	160	-30	430	290	-33
Schei	140	170	21	210	110	-48	520	270	-48
$\bar{x}$	214		8	223		-35.	470		-33...
± SEM	±29		±9	±23		±12	±32		± 6

Tabelle IV / 3e

Lipoproteine, B-Gruppe, Typ IV

	HDL			VLDL			LDL		
Name	0	IV	Δ%	0	IV	Δ%	0	IV	Δ%
Bah	170	220	29	210	90	-57	370	230	-38
Dan	70	120	71	330	140	-58	270	250	- 7
Hel	130	150	15	370	110	-70	410	280	-32
Krü	140	200	43	320	280	-13	350	90	-74
Pat	170	290	71	390	160	-59	480	360	-25
Kru	110	150	36	190	120	-37	380	250	-34
$\bar{x}$	132		44..	302		-49..	377		-35..
± SEM	±16		±9	±34		± 8	±28		± 9

Tabelle IV / 3f

Lipoproteine, N-Gruppe, Typ IIa

Name	HDL 0	HDL IV	HDL Δ%	VLDL 0	VLDL IV	VLDL Δ%	LDL 0	LDL IV	LDL Δ%
Alb	230	220	- 4	85	80	- 6	480	440	- 8
Ape	250	270	8	60	55	- 8	510	430	-16
Cad	240	260	8	60	70	17	470	370	-21
Hof	270	250	- 7	80	70	-13	470	310	-34
Ihw,E	125	120	- 4	80	80	6	450	340	-24
Kli	110	110	0	70	70	0	580	330	-43
Mer	160	180	13	210	170	-19	410	240	-41
Pic	90	100	11	290	270	- 7	530	500	- 6
Sut	260	220	-15	100	90	-10	660	340	-48
Sik	270	250	- 7	140	120	-14	480	400	-17
$\bar{x}$	201		0	118		- 5	504		-26...
±SEM	±23		±3	±24		± 3	±23		± 5

Tabelle IV / 3g

Lipoproteine, N-Gruppe, Typ IIb

Name	HDL 0	HDL IV	HDL Δ%	VLDL 0	VLDL IV	VLDL Δ%	LDL 0	LDL IV	LDL Δ%
Boh	250	140	-44	160	220	38	550	340	-38
Ihw,A	130	120	- 8	230	190	-17	420	350	-17
Löf	150	90	-40	350	130	-63	480	290	-40
Lüt	150	170	13	180	150	-17	490	320	-35
Rei	130	110	-15	190	170	-11	490	290	-41
Weh	90	220	144	230	250	9	440	310	-30
$\bar{x}$	150		8	223		-10	478		-34...
± SEM	±22		± 28	±28		±14	±19		± 4

Tabelle IV / 3h

Lipoproteine, N-Gruppe, Typ IV

	HDL			VLDL			LDL		
Name	0	IV	Δ%	0	IV	Δ%	0	IV	Δ%
Jas	80	70	-13	300	200	-33	490	260	-47
Lib	60	70	17	350	320	- 9	540	450	-17

Tabelle IV/4

Ausgangs- und Endwerte von Cholesterin und Triglyceride sowie Endwerte der HDL bei HLP Typ IIb+IV im Vergleich der E- und B-Gruppe nach U-Test und Mediantest

		Chol.Ausg.		Tri.Ausg.		Chol.Endw.		Tri.Endw.		HDL-Endw.	
		E	B	E	B	E	B	E	B	E	B
	$\bar{x}$	353	311	422	279	221	188	215	12o	159	196
	$\tilde{x}$	345	33o	292	27o	217	182	164	127	16o	18o
	s	63	54	318	53	6o	36	188	46	49	58
	R	256	151	1155	2o1	22o	139	792	165	18o	17o
U-Test	R_m+R_n	278,5		259,5		279,5		294		21o,5	
	z	1,6883		0,8551		1,7322		2,3681		1,2937	
	p	>0,o5<0,1		>0,2o		>0,o5<0,1		<0,o5 .		>0,2o	
Mediantest	$\tilde{x}$	339,5		284,5		2o7,5		143		175	
	x^2	0,9o89		0,o425		2,892		2,892		0,2928	
	p	>0,2o		>0,5o		>0,o5<0,1		>0,o5<0,1		>0,5o	

E-Gruppe (IIb+IV) : n = 16

B-Gruppe (IIb+IV) : n = 13

Tabelle IV / 5a

E-Gruppe, Clofibrinsäurebestimmungen im Plasma u. Urin

Name	Körper-flüssig-keit	Probe E 0 ug/ml	Probe E 1 ug/ml	Probe E 2 ug/ml	Probe E 3 ug/ml	Probe E 4 ug/ml
And	Plasma	0,o	27,0	25,7	23,2	23,1
	Urin	0,0	334,9	296,2	331,2	186,8
Beck	Plasma	0,0	12,0	10,8	12,7	10,o
	Urin	0,0	190,1	151,0	60,5	60,9
Bop	Plasma	0,0	32,0	12,9	11,9	2,0
	Urin	0,0	364,4	98,6	103,8	85,0
Bro	Plasma	0,0	33,3	13,0	6,1	13,9
	Urin	0,0	430,9	200,9	119,5	226,9
Fle	Plasma	0,0	40,0	15,7	14,7	12,0
	Urin	0,0	194,0	165,0	129,0	46,0
Her	Plasma	0,0	44,5	22,4	25,1	21.6
	Urin	0,0	500,0	221,9	133,2	257,1
Hub	Plasma	0,0	26,5	34,0	25,3	14,4
	Urin	0,0	561,7	581,2	209,0	143,2
Krü	Plasma	0,0	17,6	12,9	10,6	15,3
	Urin	0,0	196,5	105,1	124,0	78,4
Mer	Plasma	0,0	23,0	16,7	16,6	15,4
	Urin	0,0	219,2	203,3	195,6	167,8
Moe	Plasma	0,0	43,2	19,4	24,5	17,8
	Urin	0,0	239,8	125,0	133,0	205,3
Neb	Plasma	0,0	24,9	11,2	12,4	12,4
	Urin	0,0	221,4	175,7	232,3	259,4
Nie	Plasma	0,0	36,0	42,7	14,3	17,2
	Urin	0,0	162,3	74,0	79,0	75,0
Rex	Plasma	0,0	20,8	12,7	16,1	16,4
	Urin	0,0	223,5	44,8	178,6	39,6
Roi	Plasma	0,0	33,5	20,2	16,7	15,9
	Urin	0,0	303,0	172,0	174,9	221,7

Fortsetzung Tabelle IV/ 5a

Name	Körper-flüssig-keit	Probe E 0 ug/ml	Probe E 1 ug/ml	Probe E 2 ug/ml	Probe E 3 ug/ml	Probe E 4 ug/ml
Sche	Plasma	0,0	52,8	32,3	26,2	26,5
	Urin	0,0	509,9	224,5	303,3	130,7
Schmi	Plasma	0,0	40,3	14,3	15,1	18,2
	Urin	0,0	137,7	374,2	69,0	113,6
Sie	Plasma	0,0	20,4	22,2	15,7	16,2
	Urin	0,0	158,2	130,9	192,5	167,2
Sin	Plasma	0,0	29,4	12,1	11,7	11,8
	Urin	0,0	339,7	90,7	172,9	172,6
Stri	Plasma	0,0	42,0	21,8	22,7	27,4
	Urin	0,0	689,3	202,3	355,1	383,6
Usch	Plasma	0,0	26,0	17,7	18,4	19,4
	Urin	0,0	448,6	163,9	188,6	188,1
Weg	Plasma	0,0	41,3	21,3	27,3	24,3
	Urin	0,0	254,1	91,5	143,4	128,3

Tabelle IV/5b

B-Gruppe, Bezafibratbestimmung im Urin und Plasma

Name	Körper-flüssig-keit	Probe B 0 ug/ml	Probe B 1 ug/ml	Probe B 2 ug/ml	Probe B 3 ug/ml	Probe B 4 ug/ml
Bah	Plasma	0,0	2,1	2,9	0,8	2,0
	Urin	0,0	168,8	181,2	302,3	204,5
Cho	Plasma	0,0	0,3	0,1	0,1	0,2
	Urin	0,0	263,7	309,4	221,6	332,2
Dan	Plasma	0,0	1,7	1,3	2,3	1,5
	Urin	0,0	124,8	381,5	311,4	120,3
Dvo	Plasma	0,0	0,2	0,1	1,7	2,4
	Urin	0,0	255,3	112,8	129,3	437,2
Fro	Plasma	0,0	3,2	3,5	3,6	4,2
	Urin	0,0	281,6	198,8	146,6	171,7
Hel	Plasma	0,0	1,3	1,5	1,4	2,0
	Urin	0,0	261,6	278,1	189,3	210,7
Hip	Plasma	0,0	0,7	0,7	1,1	1,0
	Urin	0,0	225,4	211,6	133,6	130,9
Krü	Plasma	0,0	1,3	1,7	1,3	1,8
	Urin	0,0	361,0	376,9	349,4	204,8
Krus	Plasma	0,0	0,8	1,4	0,7	1,0
	Urin	0,0	353,6	580,3	187,1	244,6
Len	Plasma	0,0	0,2	0,2	0,3	0,2
	Urin	0,0	439,3	315,6	107,4	225,0
Pat	Plasma	0,0	2,8	2,8	1,7	2,8
	Urin	0,0	124,2	218,3	148,3	97,3
Rot	Plasma	0,0	0,6	1,6	0,9	1,8
	Urin	0,0	178,9	197,2	228,9	122,2
Schei	Plasma	0,0	2,8	1,0	0,8	1,3
	Urin	0,0	77,4	163,4	133,0	48,8

Tabelle IV/6a

Clofibrinsäure im 24-Std-Urin, E-Gruppe

	I			II			III			IV		
Name	Vol.	Konz.	Total	Vol.	Konz.	Total	Vol.	Konz.	Total	Vol.	Konz.	Total
And	12oo	334,9	4o1,9	1ooo	296,2	296,2	1ooo	331,2	331,2	9oo	186,8	168,1
Beck	18oo	19o,1	342,2	15oo	151,o	226,5	18oo	6o,5	1o8,9	17oo	6o,9	1o3,5
Bopp	1ooo	364,4	364,4	13oo	98,6	128,2	12oo	1o3,8	124,6	11oo	85,o	93,5
Bro	14oo	43o,9	6o3,3	155o	2oo,9	311,4	14oo	119,5	167,3	16oo	226,9	363,o
Fle	16oo	194,o	31o,4	11oo	165,o	181,5	12oo	129,o	154,8	18oo	46,o	82,8
Her	12oo	5oo,o	6oo,o	12oo	221,9	266,3	18oo	133,2	239,8	12oo	257,1	3o8,5
Hub	12oo	561,7	674,o	9oo	581,2	523,1	11oo	2o9,o	229,9	125o	143,2	179,o
Krü	19oo	196,5	373,4	16oo	1o5,1	168,2	15oo	124,o	186,o	17oo	78,4	133,3
Mer	14oo	219,2	3o9,9	16oo	1o3,3	165,3	15oo	195,6	293,4	14oo	167,8	234,9
Moe	11oo	239,8	263,8	16oo	125,o	2oo,o	14oo	133,o	186,2	11oo	2o5,3	225,8
Neb	18oo	221,4	398,5	165o	175,7	29o,8	14oo	232,3	325,2	12oo	259,4	311,3
Nie	16oo	162,3	259,6	14oo	74,o	1o3,6	16oo	79,o	126,4	16oo	75,o	12o,o
Rex	12oo	223,5	268,2	15oo	44,8	67,2	1ooo	178,6	178,6	15oo	39,6	59,4
Roi	13oo	3o3,o	393,9	15oo	172,o	258,o	16oo	174,9	279,8	14oo	221,7	31o,4
Sche	1ooo	5o9,9	5o9,9	12oo	224,5	269,4	11oo	3o3,3	333,6	14oo	13o,7	183,o
Schmi	2ooo	137,7	275,4	12oo	374,2	449,o	19oo	69,o	131,1	16oo	113,6	181,9
Sie	175o	158,2	118,7	11oo	13o,9	144,o	16oo	192,5	3o8,o	135o	167,2	225,7
Sin	11oo	399,7	439,7	16oo	9o,7	145,1	12oo	172,9	2o7,5	11oo	172,6	189,9
Stri	8oo	689,3	551,4	12oo	2o2,3	242,8	1ooo	355,1	355,1	9oo	383,6	345,2
Usch	13oo	448,6	583,2	16oo	163,9	262,2	16oo	188,6	3o1,8	15oo	188,1	282,2
Weg	125o	254,1	317,6	12oo	91,5	1o9,8	12oo	143,4	172,1	15oo	128,3	192,5

Volume in ml - Konzentration in ug/ml - Total in mg

Tabelle IV/6b

Bezafibrat im 24-Std-Urin, B-Gruppe

	I			II			III			IV		
Name	Vol.	Konz.	Total	Vol.	Konz.	Total	Vol.	Konz.	Total	Vol.	Konz.	Total
Bah	1600	168,8	270,0	1750	181,2	317,1	1400	302,3	423,2	1600	204,5	327,2
Cho	1650	263,7	435,1	1200	309,4	371,3	1400	221,6	310,2	1000	332,2	332,2
Dan	1300	124,8	162,2	840	381,5	320,5	900	311,4	280,3	1600	120,3	192,5
Dvo	1200	255,3	306,4	1400	112,8	157,9	1200	129,3	155,2	800	437,2	349,8
Fro	1200	281,6	337,6	1300	198,8	258,4	1200	146,6	175,9	1600	171,7	274,7
Hel	800	261,6	209,3	1100	278,1	305,9	1000	189,3	189,3	1000	210,7	210,7
Hip	1700	225,4	383,2	1650	211,6	349,1	1900	133,9	254,4	1800	130,9	235,6
Krü	1000	361,0	361,0	900	376,9	339,2	1000	349,4	349,4	1400	204,8	286,7
Krus	1000	353,6	353,6	1000	580,3	580,3	1100	187,1	205,8	900	244,6	220,1
Len	1100	439,3	483,2	1000	211,6	211,6	1400	107,4	150,4	1000	225,0	225,0
Pat	2000	124,2	248,2	1300	218,3	283,8	1600	148,3	237,3	2000	97,3	194,6
Rot	1400	178,9	250,5	1800	197,2	354,9	1300	228,9	297,6	1500	122,2	183,3
Schei	1400	77,4	108,4	1700	163,6	278,1	1500	133,0	199,5	2000	48,8	97,6

Urinvolume in ml - Konzentration des BF in ug/ml - Total in mg

Tabelle IV/7a

E-Gruppe, Typ IIb+IV

Plasmakonzentration von Clofibrinsäure in umol/L

	Name	0	I	II	III	IV
Typ IIb	Bop	0,0	149,1	58,7	54,1	9,3
	Hub	0,0	123,5	158,4	117,9	67,1
	Moe	0,0	201,3	90,7	114,2	83,0
	Rex	0,0	96,6	59,2	75,0	76,4
	Sche	0,0	246,6	150,5	122,1	123,5
	Sin	0,0	137,0	56,0	54,5	54,4
	Usch	0,0	121,2	82,5	85,7	90,4
Typ IV	Beck	0,0	55,9	50,3	59,2	46,6
	Fle	0,0	186,4	73,2	68,2	55,9
	Her	0,0	207,4	104,4	117,0	100,7
	Krü	0,0	82,0	59,3	49,4	71,3
	Neb	0,0	116,0	52,2	58,0	58,0
	Nie	0,0	167,8	199,0	67,0	80,1
	Roi	0,0	156,1	94,1	77,8	74,1
	Sie	0,0	94,2	103,8	73,2	75,1
	Weg	0,0	192,5	99,3	127,2	113,2
	$\bar{x}$		146	93	82	74
	SEM		± 13	± 11	± 7	± 7

Tabelle IV/7b

B-Gruppe, Typ IIb+IV

Plasmakonzentration von Bezafibrat in umol/l

	Name	0	I	II	III	IV
Typ IIb	Cho	0,0	0,8	0,3	0,3	0,6
	Dvo	0,0	0,6	0,3	4,7	6,6
	Fro	0,0	8,8	9,8	10,0	11,6
	Hip	0,0	1,9	1,9	3,0	2,8
	Len	0,0	0,6	0,6	0,8	0,6
	Rot	0,0	1,7	4,4	2,5	4,9
	Schei	0,0	7,8	2,8	2,2	3,6
Typ IV	Bah	0,0	5,8	8,0	2,2	5,5
	Dan	0,0	4,7	3,6	6,4	4,1
	Hel	0,0	3,6	4,1	3,9	5,5
	Krü	0,0	3,6	4,7	3,6	4,9
	Pat	0,0	7,8	7,8	4,7	7,8
	Krus	0,0	2,2	3,9	1,9	2,8
	$\bar{x}$		3,8	4,0	3,6	4,7
	SEM		±0,8	±0,8	±0,7	±0,8

Tabelle IV/8a

E-Gruppe , Typ IIb+IV

Totale Ausscheidung der Clofibrinsäure im 24-Std-Urin

	Name	0	I	II	III	IV	in umol
Typ IIb	Bop	0,0	1698,0	597,4	580,6	435,7	
	Hub	0,o	3140,7	2437,6	1071,3	834,1	
	Moe	0,0	1229,3	932,0	867,7	1052,2	
	Rex	0,0	1249,8	313,1	832,2	276,8	
	Sche	0,0	2376,0	1255,4	1554,5	852,7	
	Sin	0,0	2046,0	676,1	966,9	884,9	
	Usch	0,0	2717,6	1221,8	1406,3	1315,0	
Typ IV	Beck	0,0	1594,6	1055,5	507,5	482,3	
	Fle	0,0	1446,4	845,8	721,3	385,8	
	Her	0,0	2795,9	1240,9	1117,4	1437,6	
	Krü	0,0	1740,0	783,8	866,7	621,2	
	Neb	0,0	1856,9	1355,1	1515,4	1450,6	
	Nie	0,0	1209,7	482,8	589,0	559,2	
	Roi	0,0	1835,5	1202,2	1303,8	1446,4	
	Sie	0,0	553,1	671,0	1435,2	1051,7	
	Weg	0,0	1480,0	511,6	802,0	897,0	
	$\bar{x}$		1811	974	1009	874	
	SEM		±169	±126	± 87	± 99	

Tabelle IV/8b

B-Gruppe , Typ IIb+IV

Totale Ausscheidung des Bezafibrats im 24-Std-Urin

	Name	0	I	II	III	IV	in umol
Typ IIb	Cho	0,0	1202,6	1026,3	857,4	918,2	
	Dvo	0,0	846,9	436,4	429,0	966,2	
	Fro	0,0	933,1	714,2	486,2	759,2	
	Hip	0,0	1059,1	964,9	703,2	651,2	
	Len	0,0	1335,5	584,9	415,7	621,9	
	Rot	0,0	692,4	980.9	822,6	506,6	
	Schei	0,0	299,6	768,7	551,4	269,8	
Typ IV	Bah	0,0	746,3	876,5	1169,7	904,7	
	Dan	0,0	448,3	885,8	774,7	532,1	
	Hel	0,0	578,5	845,5	523,2	582,4	
	Krü	0,0	997,8	937,5	965,7	792,4	
	Pat	o,0	686,0	784,4	655,7	537,9	
	Krus	0,0	977,3	1603,9	568,8	608,3	
	$\bar{x}$		831	878	686	665	
	SEM		± 82	± 76	± 62	± 55	

Tabelle IV/9

Arithmetische Mittelwerte der Plasmakonzentrationen von Clofibrinsäure und Bezafibrat in umol/L bei Typ IIb+IV

	0	I	II	III	IV
E-Gruppe n = 16	0	146 ± 13	93 ± 11	82 ± 7	74 ±7
B-Gruppe n = 13	0	3,8 ± 0,8	4,0 ± 0,8	3,6 ± 0,7	4,7 ± 0,8

Tabelle IV/10

Arithmetische Mittelwerte der totalen Urinausscheidung (24-Stunden-Urin) von Clofibrinsäure und Bezafibrat in umol bei Typ IIb+IV

	0	I	II	III	IV
E-Gruppe n = 16	0	1811 ±169	974 ±126	1009 ±87	874 ±99
B-Gruppe n = 13	0	831 ±82	878 ±76	686 ±62	665 ±55

Tabelle IV/11a

Transaminasen und harnpflichtige Substanzen vor und nach 4-wöchiger Behandlung, E-Gruppe

Name	GOT		GPT		yGT		Hst		Krea	
	0	IV	0	IV	0	IV	0	IV	0	IV
And	10	14	10	14	10	10	41	34	0,8	0,6
Beck	28	23	19	24	6	15	65	51	0,8	0,8
Bop	13	18	9	13	7	11	41	41	0,4	0,4
Bro	21	10	24	10	14	8	34	41	0,7	0,7
Fle	14	21	21	24	56	52	41	34	0,8	0,8
Her	19	15	31	28	64	21	62	48	0,9	1,0
Hub	23	12	27	15	28	23	34	34	0,8	0,6
Krü	24	17	24	23	27	16	44	34	1,0	0,6
Mer	15	10	21	8	19	9	44	44	0,5	0,4
Moe	14	10	17	14	10	10	59	44	0,8	0,8
Neb	11	18	16	12	9	13	54	34	0,8	0,9
Nie	21	14	35	17	49	12	37	44	0,7	0,6
Rex	11	17	14	29	55	80	41	41	0,7	0,7
Roi	54	35	73	74	98	63	40	41	0,9	0,9
Sche	20	15	25	17	25	14	41	34	1,1	1,0
Schmi	10	10	14	10	10	8	55	37	0,5	0,8
Sie	13	15	32	21	56	44	46	44	1,1	1,2
Sin	15	20	19	22	16	18	37	41	1,8	1,7
Stri	10	10	10	14	10	10	64	60	0,7	0,6
Usch	20	13	26	9	23	9	59	41	1,0	0,9
Weg	17	10	18	9	19	18	37	41	0,9	0,9

Tabelle IV/11b

Transaminasen und harnpflichtige Substanzen

vor und nach 4-wöchiger Behandlung, B-Gruppe

	GOT		GPT		yGT		Hst		Krea	
Name	0	IV	0	IV	0	IV	0	IV	0	IV
Bah	15	14	25	28	16	10	34	31	0,9	1,2
Cho	8	16	9	20	12	11	41	41	0,8	0,8
Dan	14	11	14	11	18	9	37	44	0,6	0,6
Dvo	13	12	19	15	20	20	31	34	0,9	1,1
Fro	8	13	13	11	21	21	41	41	1,2	0,8
Hel	9	9	13	10	10	10	34	37	0,9	0,8
Hip	9	8	10	14	30	28	34	34	0,5	0,5
Krü	13	16	23	15	19	17	44	41	1,1	1,2
Krus	11	16	9	12	14	8	48	48	1,0	1,1
Len	18	13	27	20	27	21	48	44	0,9	0,9
Pat	8	16	8	19	15	27	48	48	0,9	1,1
Rot	14	20	22	20	28	16	55	37	0,9	0,9
Schei	14	14	10	11	26	23	44	37	0,8	0,8

Tabelle IV/11c

Transaminasen und harnpflichtige Substanzen

vor und nach 4-wöchiger Behandlung, N-Gruppe

	GOT		GPT		yGT		Hst		Krea	
Name	0	IV	0	IV	0	IV	0	IV	0	IV
Alb	21	20	19	16	24	21	56	54	0,6	0,6
Ape	8	11	7	8	27	23	55	28	1,2	1,0
Boh	10	9	11	10	10	7	51	45	1,0	1,0
Cad	10	12	10	11	8	10	28	59	0,6	0,4
Hof	10	9	10	11	10	8	34	36	0,9	0,9
Ihw,A	21	20	24	21	16	14	55	51	0,8	0,9
Ihw,E	14	14	14	12	6	6	59	51	0,7	0,8
Jas	20	12	21	11	16	16	39	37	1,1	1,1
Kli	13	9	11	9	13	9	55	51	0,9	1,1
Lib	20	19	27	22	16	15	51	41	0,7	0,8
Löf	11	16	14	21	16	14	28	34	1,0	1,0
Lüt	14	13	17	14	25	21	34	32	0,9	0,9
Mer	14	12	14	11	10	9	44	46	0,8	0,8
Pic	9	9	12	11	14	12	41	34	0,8	1,0
Rei	14	10	14	10	18	10	44	34	0,9	0,7
Sik	16	13	21	12	13	10	59	44	0,9	1,0
Sut	9	8	10	11	11	5	31	25	0,7	0,7
Weh	6	13	8	12	8	9	34	48	0,8	0,8

Tabelle IV/12a

Blutbild,BSG,Quick und Thrombozyten vor und nach 4-wöchiger Behandlung , E-Gruppe

	Hb		HBE		Ery		Leuko		BSG		Quick		Throm	
Name	O	IV	O	IV	O	IV	O	IV	O	IV	O	IV	O	IV
And	14,1	14,2	31	31	4,6	4,7	4ooo	45oo	4/8	6/13	98	96	239	23o
Beck	16,8	16,5	33	32	5,1	5,o	32oo	36oo	2/5	2/6	1oo	1oo	27o	25o
Bop	14,7	15,o	29	3o	5,o	4,9	58oo	47oo	21/31	6/8	111	1o6	343	2o6
Bro	17,1	16,4	33	33	5,4	5,2	96oo	76oo	4/8	3/7	1o4	84	257	229
Fle	15,4	16,2	32	33	4,8	4,9	49oo	66oo	11/2o	1o/18	1oo	112	28o	193
Her	16,o	15,8	31	32	5,1	5,o	48oo	49oo	5/12	5/9	111	1o8	212	218
Hub	17,o	14,1	32	3o	5,4	4,9	66oo	4ooo	8/12	15/24	96	97	28o	2o2
Krü	13,9	15,8	3o	31	4,3	5,o	48oo	52oo	26/46	22/41	81	98	3o2	241
Mer	13,1	13,2	29	29	4,6	4,6	4ooo	39oo	3o/52	12/29	121	111	244	247
Moe	15,6	14,3	32	31	4,9	4,6	64oo	38oo	1o/24	7/16	1oo	1o4	248	256
Neb	14,6	15,1	29	3o	5,o	5,o	48oo	58oo	9/19	8/15	1o4	1o7	363	338
Nie	16,3	15,3	32	32	5,o	4,8	45oo	57oo	15/31	14/33	1o2	1o4	3oo	3o7
Rex	14,6	13,9	29	29	4,9	4,8	33oo	48oo	7/11	8/23	1o4	1o8	223	236
Roi	16,5	16,9	32	32	5,2	5,2	53oo	44oo	17/25	5/12	114	116	2o9	2o9
Schei	15,3	15,o	31	3o	5,o	5,o	46oo	42oo	25/4o	2o/39	98	1o1	424	436
Schmi	14,1	14,7	32	32	4,4	4,6	53oo	44oo	6/14	8/19	1oo	1o3	174	2o8
Sie	17,5	15,8	32	31	5,5	5,2	6ooo	52oo	25/55	25/45	115	12o	24o	25o
Sin	15,o	15,3	3o	31	5,o	4,9	48oo	64oo	13/21	26/6o	9o	84	21o	3oo
Stri	14,o	13,o	31	29	4,5	4,5	38oo	44oo	7/21	8/22	117	117	241	212
Usch	14,5	15,3	29	3o	5,o	5,1	5ooo	54oo	11/21	1o/2o	99	98	212	22o
Weg	14,7	14,9	3o	3o	4,9	5,o	45oo	5ooo	21/47	2o/45	117	112	255	388

Tabelle IV/12b

Blutbild,BSG,Quick und Thrombozyten vor und nach 4-wöchiger Behandlung, B -Gruppe

	Hb		HBE		Ery		Leuko		BSG		Quick		Throm	
Name	0	IV	0	IV	0	IV	0	IV	0	IV	0	IV	0	IV
Bah	15,o	15,5	29	31	5,1	4,8	47oo	45oo	14/29	15/26	1o3	96	249	236
Cho	14,5	16,4	29	31	5,o	5,3	55oo	48oo	9/15	5/16	1o4	1o8	253	264
Dan	16,o	13,3	32	32	5,1	4,2	45oo	44oo	9/13	8/21	1o3	1o8	288	244
Dvo	14,8	15,2	33	33	5,2	5,5	58oo	65oo	1/2	2/3	1oo	1oo	215	24o
Fro	13,3	13,4	3o	29	4,4	4,7	59oo	54oo	38/5o	1o/17	1oo	98	21o	2oo
Hel	16,o	15,o	3o	29	5,2	4,4	51oo	53oo	23/43	2o/33	1o3	1o2	26o	176
Hip	12,1	12,1	27	28	4,4	4,7	53oo	5ooo	11/4o	12/31	1o7	1o7	228	265
Krü	15,5	14,6	3o	3o	5,o	4,7	48oo	45oo	4/11	2/5	1oo	98	265	345
Krus	16,7	15,8	32	32	5,2	4,9	46oo	43oo	11/25	6/17	1oo	89	21o	198
Len	15,5	15,4	28	28	5,3	5,2	85oo	75oo	34/67	13/36	1o7	1o6	19o	19o
Pat	14,2	14,5	3o	3o	4,8	4,9	65oo	49oo	15/31	7/17	1o1	93	212	26o
Rot	14,6	16,o	29	31	5,1	5,2	42oo	4ooo	15/21	4/9	112	1o4	234	249
Schei	14,7	14,4	32	3o	4,6	4,7	63oo	49oo	24/5o	7/15	111	1o4	268	316

Tabelle IV/12c

Blutbild,BSG,Quick und Thrombozyten vor und nach 4-wöchiger Behandlung, N-Gruppe

	Hb		HBE		Ery		Leuko		BSG		Quick		Throm	
Name	0	IV	0	IV	0	IV	0	IV	0	IV	0	IV	0	IV
Alb	14,3	14,5	3o	3o	4,8	4,8	46oo	48oo	27/38	2o/32	1oo	1oo	25o	24o
Ape	13,o	12,o	29	28	4,6	4,2	47oo	62oo	7/21	7/21	1o6	1o8	263	245
Boh	13,6	13,8	29	29	4,7	4,8	5ooo	51oo	37/57	12/25	1o4	1o3	268	265
Cad	14,7	15,2	31	32	4,7	4,8	44oo	48oo	11/21	1o/19	86	1oo	286	263
Hof	14,7	14,5	32	31	4,6	4,7	35oo	35oo	11/27	6/24	1o1	1oo	285	28o
Ihw,A	13,5	13,8	31	31	4,1	4,2	38oo	39oo	25/48	23/42	1oo	1oo	217	235
Ihw,E	14,3	14,4	32	32	4,5	4,5	46oo	46oo	7/13	6/12	96	98	243	236
Jas	16,o	15,4	31	31	5,2	5,o	52oo	48oo	1o/15	17/27	1oo	98	33o	321
Kli	14,7	15,o	3o	3o	4,8	4,9	56oo	55oo	39/63	3o/52	89	97	2o7	24o
Lib	13,o	13,5	3o	3o	4,2	4,3	65oo	64oo	5o/67	17/36	115	11o	239	22o
Löf	15,2	14,2	31	29	4,9	4,8	61oo	58oo	48/68	34/6o	1o4	1o7	219	268
Lüt	16,3	16,2	33	33	5,o	4,9	97oo	96oo	5/7	5/8	1o3	1o4	254	24o
Mer	14,2	14,2	32	32	4,5	4,4	3ooo	42oo	4/6	3/5	1o1	1oo	26o	25o
Pic	14,5	14,8	26	29	5,o	5,1	42oo	44oo	3o/44	25/4o	98	11o	265	276
Rei	15,8	14,o	33	31	4,8	4,6	81oo	43oo	24/36	9/25	86	95	252	2o3
Sik	15,2	15,1	31	31	4,9	4,9	41oo	39oo	9/2o	17/27	1o6	1o2	34o	291
Sut	15,3	14,8	32	3o	4,7	4,7	48oo	44oo	4/14	8/21	1o5	1o8	223	21o
Weh	14,9	13,2	29	28	4,9	4,8	65oo	53oo	4/8	6/11	1o4	1o3	234	19o

Tabelle IV/13

Arithmetische MW der Begleitparameter vor und nach 4-wöchiger Behandlung

			GOT	GPT	yGT	Hst	Krea	Hb	HBE	Ery	Leuko	BSG	Quick	Throm
E-Gruppe n = 21	vor	MW	18	23	29	46	0,8	15	31	5,o	5ooo	13/25	1o4	263
		±SEM	2	3	5	2	0,1	3	3	0,8	3oo	2/3	2	13
	nach	MW	16	19	22	41	0,8	15	31	4,9	5ooo	12/24	1o4	256
		±SEM	1	3	4	1	0,1	2	3	0,4	2oo	2/3	2	14
			ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
B-Gruppe n = 13	vor	MW	12	16	2o	42	0,9	15	3o	4,9	55oo	17/33	1o4	239
		±SEM	1	2	2	2	0,1	4	0,5	0,1	3oo	3/5	1	9
	nach	MW	14	16	17	4o	0,9	15	3o	4,8	5ooo	9/2o	1o1	245
		±SEM	1	1	2	2	0,1	4	0,4	0,1	3oo	1/3	2	15
			ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
N-Gruppe n = 18	vor	MW	14	14	15	44	0,9	14,6	31	4,7	53oo	2o/32	1o1	258
		±SEM	1	1	1	3	0,1	0,2	0,3	0,1	4oo	4/5	2	9
	nach	MW	13	13	12	42	0,9	14,4	3o	4,7	51oo	14/28	1o2	248
		±SEM	1	1	1	1	0,1	0,2	0,3	0,1	3oo	2/4	1	8
			ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns

Tabelle IV/14a

E-Gruppe, Alter und

Verhalten des Körpergewichtes während der Studie

Name	m/w	Alt.	Größe	Körpergewicht 0	I	II	III	IV	Δ
And	w	57	170	83	83	83	83	83	0
Beck	m	44	182	88	88	87	86	85	-3
Bop	w	54	161	50	49	50	50	51	+1
Bro	m	57	185	84	84	84	84	84	0
Fle	m	32	172	91	89	89	88	88	-3
Her	m	42	181	95	95	94	93	92	-3
Hub	m	56	171	102	100	98	98	98	-4
Krü	m	61	167	130	128	125	124	122	-8
Mer	w	54	160	62	62	62	62	62	0
Moe	m	55	171	78	77	77	77	76	-2
Neb	w	46	160	66	67	65	65	65	-1
Nie	w	46	156	58	57	56	56	56	-2
Rex	w	59	161	52	52	52	52	52	0
Roi	m	58	178	90	90	89	89	88	-2
Sche	w	52	160	81	80	80	79	78	-3
Schmi	m	58	153	64	63	63	63	63	-1
Sie	m	53	173	76	75	75	76	76	0
Sin	w	50	170	76	75	75	74	73	-3
Stri	w	61	159	73	73	73	72	72	-1
Usch	m	53	169	83	82	81	81	80	-3
Weg	w	57	153	57	57	57	57	57	0

Tabelle IV/14 b

E-Gruppe, Alter und

Verhalten des Körpergewichtes während der Studie

Name	m/w	Alt.	Größe	Körpergewicht					Δ
				0	I	II	III	IV	
Bah	w	57	160	73	71	70	70	69	-4
Cho	m	44	167	57	57	57	56	56	-1
Dan	w	64	158	73	73	74	74	74	+1
Dvo	m	34	178	92	90	90	89	88	-4
Fro	m	63	178	92	90	89	89	89	-3
Hel	w	54	172	79	77	77	77	77	-2
Hip	w	36	172	77	76	75	74	74	-3
Krü	m	58	162	77	76	76	75	75	-2
Krus	m	60	175	83	82	79	78	78	-5
Len	w	43	162	68	67	66	65	65	-3
Pat	w	57	162	83	82	81	81	81	-2
Rot	w	59	161	65	65	64	63	63	-2
Schei	m	48	183	89	88	86	85	85	-4

Tabelle IV/14c

N-Gruppe, Alter und

Verhalten des Körpergewichtes während der Studie

Name	m/w	Alt.	Größe	Körpergewicht 0	I	II	III	IV	Δ
Alb	w	57	170	77	77	77	76	76	-1
Ape	w	53	168	56	56	56	56	56	0
Boh	w	60	152	57	56	56	56	55	-2
Cad	w	56	158	68	67	65	64	63	-5
Hof	w	46	169	95	95	93	94	94	-1
Ihw,A	m	52	164	75	75	74	74	74	-1
Ihw,E	w	55	162	61	61	61	60	60	-1
Jas	w	59	164	60	61	60	60	60	0
Kli	w	57	155	78	77	76	76	76	-2
Lib	w	55	169	101	100	99	98	98	-3
Löf	w	50	165	79	78	79	78	78	-1
Lüt	m	42	172	81	79	79	79	78	-3
Mer	m	57	184	92	92	92	91	91	-1
Pic	m	59	171	78	77	78	77	76	-2
Rei	w	49	169	87	86	86	85	84	-3
Sik	w	54	160	63	62	62	62	61	-2
Sut	w	49	158	63	62	62	61	61	-2
Weh	w	48	158	65	64	64	64	64	-1

Tabelle IV/14d

Zusammenfassung zum Alter und Körpergewicht

	n	m/w	Alter	KG vor Behandl.	signif.Abnahme
E- Gruppe	21	11/10	53 ± 2 J.	78 ± 4	2 %
B- Bruppe	13	6/7	52 ± 3 J.	78 ± 3	3 %
N- Gruppe	18	4/14	53 ± 1 J.	74 ± 3	2 %

ERLÄUTERUNG ZU DEN TABELLEN / ERGEBNISSEN

IV/1. Cholesterin

Wie in den Tabellen IV/1a bis IV/1h dargestellt, kam es nach 4-wöchiger Therapie mit Etofibrat, Bezafibrat und Xantinol-Nikotinat zu einer signifikanten Senkung des Cholesterins (siehe untenstehende Tabelle), wobei eine Aussage des Signifikanzniveaus bei der N-Gruppe Typ IV wegen der zu kleinen Fallzahl (n = 2) nicht möglich war.

Tabelle IV/14
Prozentuale Cholesterinsenkung nach 4-wöchiger Therapie

	IIa	IIb	IV
E	- 36±8..	-39±7...	-35±6...
B	-	-39±4...	-39±4...
N	- 26±4...	-32±6..	-

IV/2. Triglyceride

Die Tabellen IV/2a - 2h zeigen die Senkung der Triglyceridspiegel in den 3 Therapiegruppen, wobei in den Tabellen IV/2b, IV/2c, IV/2d, IV/2e und IV/2g eine signifikante Senkung am Ende der Behandlung festgestellt werden kann, während die Senkung in der E-Gruppe Typ IIa sowie der N-Gruppe Typ IIa das Signifikanzniveau nicht erreicht (siehe Tabelle IV/15).
Dem Ausbleiben einer signifikanten Senkung der Triglyceride in der Patientengruppe Typ IIa ist jedoch keine klinische Bedeutung beizumessen, da hier fast ausschließlich normale Ausgangswerte vorlagen.

Tabelle IV/15

Prozentuale Triglyceridsenkung nach 4- wöchiger Therapie

	IIa	IIb	IV
E	-5 ± 21	-40 ± 4..	-48 ± 8 ...
B	-	-53 ± 6...	-59 ± 6 ...
N	-2 ± 11	-35 ± 7..	-

IV/3. Lipoproteine

In den Tabellen 3 a bis 3h wird das Verhalten der Lipoproteine unter der Behandlung dargestellt. Unter der Behandlung mit Etofibrat ist eine signifikante Zunahme der HDL bei Typ IIa, IIb und IV zu verzeichnen. Unter der Behandlung mit Bezafibrat wird eine signifikante Erhöhung beim Typ IV erreicht, während beim Typ IIb das Signifikanzniveau nicht erreicht wird.
In der Therapiegruppe mit Xantinol-Nikotinat wird sowohl bei Typ IIa wie auch bei Typ IV keine signifikante Zunahme der HDL gemessen. Die gemessenen VLDL-Werte weisen mit Ausnahme bei Typ IV in der E- und B-Gruppe keine signifikante Senkung auf. Die LDL Fraktion aller Therapiegruppen zeigt eine signifikante Abnahme auf. Die Tabelle IV/16 zeigt eine Zusammenfassung der Tabellen 3a bis 3h.

Tabelle IV/16

Prozentuale Lipoprotein-Veränderungen nach 4- wöchiger Behandlung

		IIa	IIb	IV
	E	15 ± 6.	26 ± 6..	45 ±12..
HDL	B	-	8 ± 9	44 ± 9..
	N	0 ± 3	8 ±28	-
	E	-19 ±12	-16 ±10	-48 ± 6...
VLDL	B	-	-35 ±12.	-49 ± 8..
	N	- 5 ± 3	-10 ±14	-
	E	-34 ± 6..	-36 ± 5...	-34 ± 6...
LDL	B	-	-33 ± 6...	-35 ± 9 ..
	N	-26 ± 5...	-34 ± 4...	-

IV/4. Vergleich von E- und B-Gruppe (Chol.,Tri. u. HDL)

In der Tabelle IV/4 werden zum Vergleich von E-und B-Gruppe (nur HLP Typ IIb und IV) die Ausgangs- und Endwerte des Chol. und der Tri. sowie die Endwerte der HDL mit Hilfe des zweiseitigen Testes für Paardifferenzen nach dem U-Test und dem Median-Test dargestellt.
Es ist ein signifikanter Unterschied zugunsten der B-Gruppe in den Tri.-Endwerten nach dem U-Test festzustellen, der nach dem Median-Test keine Bestätigung findet. In den Ausgangs-u. Endwerten des Chol. und den Endwerten der HDL besteht kein signifikanter Unterschied zwischen E- und B- Gruppe.

IV/5. Pharmakakonzentration im Plasma und im Urin

In den Tabellen IV/5a und IV/5b werden die im Plasma und im Urin gemessenen Konzentrationen von CS in der E-Gruppe bzw. BF in der B- Gruppe in ug/ml an den jeweiligen Probeentnahmetagen aufgeführt.
Beim Vergleich der Plasmakonzentrationen von CS und BF fällt eine deutliche Differenz auf, wobei die Konzentration des BF um ein Vielfaches niedriger ist.

IV/6. Urinausscheidung von CS und BF

In den Tabellen IV/6a und IV 6b werden die Urinkonzentrationen von CS und BF in ug/ml sowie die Volumina des 24-Stunden Sammelurins in ml eingetragen. Durch Multiplikation von Konzentration und Urinvolumen wird die Gesamtausscheidung am jeweiligen Tag in mg (Absolutwert) ermittelt.

IV/7. Plasmakonzentrationen von CS und BF bei Typ IIb und IV

In den Tabellen IV/7a und IV/7b werden die Plasmakonzentrationen der CS[1] (E- Gruppe) bzw. des BF [2] bei Typ IIa und IV in umol/L dargestellt.
Der MW der Plasmakonzentration von CS liegt nach 1 Woche Behandlung auffallend höher als im weiteren Verlauf, da in der 1. Woche plangemäß eine höhere Dosierung verabreicht wurde. Die weiteren MW der CS zeigen eine abfallende Tendenz.
Bei den MW der Plasmakonzentrationen von BF zeichnet sich ein insgesamt konstantes Niveau ab, das auch dem Applikationsmodus entspricht.

1) Molekulargewicht von Clofibrinsäure = 214,6
2) Molekulargewicht von Bezafibrat = 361,8

IV/8. Urinausscheidung von CS und BF bei Typ IIb und IV

Die Tabellen IV/8a und IV/8b zeigen die gemessenen Absolutwerte der Ausscheidung von CS (E-Gruppe) und BF (B-Gruppe) im 24-Stunden-Urin in umol. Der MW von CS nach 1 Woche Behandlung ist wesentlich höher als im weiteren Verlauf, da in der 1. Woche plangemäß eine höhere Dosierung appliziert wurde.
Bei der Betrachtung der MW von BF und der weiteren MW der CS zeichnet sich am Ende der Behandlung eine abfallende Tendenz ab.

IV/9. MW der Plasmakonzentrationen von CS und BF bei Typ IIb und IV

Die Tabelle IV/9 zeigt einen Vergleich der MW der Plasmakonzentrationen von CS (E-Gruppe) und BF (B-Gruppe). Zusammenfassend fällt beim Vergleich der beiden Therapiegruppen auf, daß der MW von CS am Ende der Behandlung deutlich höher als der MW von BF liegt, und zwar im Verhältnis 74:4,7.

IV/10. MW der Urinausscheidung von CS und BF bei Typ IIb und IV

Die Tabelle IV/10 stellt den Vergleich der MW der Urinausscheidung von CS (E-Gruppe) und BF (B-Gruppe) in Zusammenfassung dar.

IV/11. Transaminasen und harnpflichtige Substanzen

Die Tabellen IV/11a, IV/11b und IV/11c zeigen die Werte von SGOT, SGPT, yGT, Harnstoff und Kreatinin vor und nach der Behandlung in der jeweiligen Gruppe.

IV/12 Sonstige Blutparameter

Die Tabellen IV/12a, IV/12b und IV/12c stellen die Werte von Hb, HBE, Erythrozytenzahl, Leukozytenzahl, BSG n.W., Thromboplastinzeit nach Quick und Thrombozytenzahl vor und nach der Behandlung in der jeweiligen Gruppe dar.

IV/13. MW der Begleitparameter

Die Tabelle IV/13 zeigt die arithmetischen Mittelwerte von SGOT, SGPT, yGT, Harnstoff, Kreatinin, Hb, HBE, Erythrozytenzahl, Leukozytenzahl, BSG, Thromboplastinzeit nach Quick und Thrombozytenzahl vor und nach der Behandlung in der jeweiligen Gruppe. Es kann bei keinem der o.g. Parameter eine signifikante Änderung nach der 4-wöchigen Therapie in allen 3 Gruppen festgestellt werden.

IV/14. Verhalten des Körpergewichtes

Die Tabellen IV/14a, IV/14b und IV/14c zeigen Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht vor und nach ein-, zwei-, drei- und vierwöchiger Behandlung sowie die Gewichtsabnahme bzw.-zunahme nach vierwöchiger Behandlung in der jeweiligen Therapiegruppe.
Am Ende der Therapie wurde eine signifikante Gewichtsabnahme im Mittelwert von jeweils 2 % in der E-Gruppe und N-Gruppe sowie 3 % in der B-Gruppe festgestellt.
Die Tabelle IV/14d zeigt die Zusammenfassung zum Alter, KG und Gewichtsabnahme im MW.

V D I S K U S S I O N

Anhand der ermittelten Ergebnisse sind die in der Einleitung gestellten Fragen der Arbeit wie folgt zu beantworten:

1. Während einer 4-wöchigen stationären Behandlung in einer Rehabilitationsklinik konnte unter einer standardisierten Kost von ca. 1800 Kal. in allen 3 Therapiegruppen eine Lipidsenkung erzielt werden, wobei zudem eine Gewichtsreduktion von 2 - 3 % in allen 3 Therapiegruppen zu verzeichnen war, die nicht zu vernachlässigen ist (44).

2. In allen 3 Gruppen war eine signifikante Chol.-Senkung zu verzeichnen.
   Bei einem Vergleich aller Gruppen ist die prozentuale Senkung der Tri. bei Typ IIa und IV in der N-Gruppe nicht signifikant, während sie in der E-Gruppe sowie der B-Gruppe hochsignifikant ist.
   Die HDL-Werte in der Tabelle V/1 zeigen, daß am Ende der 4-wöchigen Therapie mit Xantinol-Nikotinat keine signifikante HDL-Erhöhung meßbar war, während nach Therapie mit Etofibrat und Bezafibrat eine signifikante HDL-Erhöhung verzeichnet werden konnte, wobei die MW der Erhöhung bei der E-Gruppe eine höhere Signifikanz aufwiesen. Ein ähnliches Resultat wurde von Mertz et al. in einer Vergleichstudie mit Etofibrat, Bezafibrat und Clofibrat bei HLP Typ IIa erzielt (29).

Tabelle V/1

Prozentuale Änderung von Chol., Tri. und HDL bei Pat.-Gruppe HLP Typ II b und IV nach vierwöchiger Therapie

	E	B	N
Chol.	-36 ± 4...	-39 ± 3...	-28 ± 6...
Trigl.	-45 ± 5...	-56 ± 4...	-22 ±11.
HDL	36 ± 7...	24 ± 8...	7 ±21

Wie bereits am Anfang des Kapitels IV erwähnt, kommen für den eingehenden statistischen Gruppenvergleich nur Patienten der E-Gruppe und B-Gruppe der HLP-Typen IIb und IV in Betracht.
Ein Vergleich der E-Gruppe mit der B-Gruppe bei HLP-Typen IIb und IV zeigt nach dem U-Test und dem Mediantest keinen signifikanten Unterschied in den Ausgangs- und Endwerten des Chol., in den Ausgangswerten der Tri. sowie in den Endwerten der HDL, während die Endwerte der Tri. nach dem U-Test einen signifikanten Unterschied zugunsten der B-Gruppe (siehe Tabelle IV/4) aufweisen, der sich nach dem Mediantest nicht bestätigen läßt.

3. Die Meßwerte von Plasmakonzentration und Gesamturinausscheidung der CS und des BF werden in den Tabellen IV/5 bis IV/10 aufgeführt.
Um einen Vergleich bezüglich der Substanzbelastung darzustellen, werden die CS- und BF-Werte bei der E-Gruppe und B-Gruppe (nur Typ IIb und IV) in umol/L umgerechnet.
Das Xantinol-Nikotinat bzw. Nikotinsäure konnte nach der auf Seite 23 und 24 beschriebenen Methode nicht signifikant gemessen werden.

Vergleicht man die Pharmakakonzentration im Plasma in der E- und B-Gruppe, so kann man 24 Stunden nach der letzten Einnahme von Etofibrat retard und 12 Stunden nach der letzten Einnahme von Bezafibrat feststellen, daß am Ende des Versuches die Plasmakonzentration von Clofibrinsäure in der E-Gruppe im MW von 74 $\pm$ 7 umol/L gegenüber der von Bezafibrat in der B-Gruppe im MW von 4,7 $\pm$ 0,8 umol/L um ein Vielfaches (ca. 15 x) höher lag, da die Halbwertzeit von Bezafibrat mit 2,1 Stunden (1, 11) gegenüber der von Clofibrinsäure mit 12 Stunden (30) sich entsprechend unterscheidet. Ähnliches Ergebnis wurde in einer Vergleichstudie mit Bezafibrat und Clofibrat von Abshagen et al. beschrieben (2).

4. Bei allen 3 Gruppen konnten keine wesentlichen Nebenwirkungen, gemessen an der subjektiven Verträglichkeit sowie an den Laborbegleitparametern wie Blutbild, BSG, Thromboplastinzeit nach Quick, Transaminasen, Harnstoff und Kreatinin, beobachtet werden.

5. Unter Berücksichtigung der o.g. Kriterien wird man eine Behandlung mit Etofibrat bzw. Bezafibrat empfehlen, da sich trotz niedrigerer oraler Substanzbelastung eine effektivere Lipidwirksamkeit als bei der Behandlung mit Xantinol-Nikotinat erzielen läßt, wobei Etofibrat zu einer signifikanteren HDL-Erhöhung als Bezafibrat führt. Hierbei sollte jedoch die niedrigere Substanzbelastung bei der Therapie mit Bezafibrat nicht außer acht gelassen werden.

VI ZUSAMMENFASSUNG

52 männliche und weibliche Pat. mit HLP Typ IIa, IIb und IV nach Frederickson im Alter von 32 - 64 Jahren wurden während einer stationären Rehabilitationsmaßnahme in einer Kurklinik 4 Wochen lang mit lipidsenkenden Pharmaka behandelt. Das Patientengut bestand aus 3 Gruppen+: Etofibrat-Gruppe (n=21), Bezafibrat-Gruppe (n=13) und Nikotinsäure-Gruppe (n=18). Die Pat. in der E-Gruppe wurden mit Etofibrat in Retardform in der Dosierung mit 2 x 1 Kapsel à 500 mg/die in der 1. Woche und anschließend mit 1 x 1 Kapsel à 500 mg/die bis zum Ende des Versuches behandelt. Die Pat. in der B-Gruppe erhielten kontinuierlich 3 x 1 Dragee à 200 mg Bezafibrat/die.
Den Pat. in der N-Gruppe wurde Xantinol-Nikotinat in Retardform in der Dosierung mit 3 x 1 Tablette à 500 mg/die in der 1. Woche und anschließend mit 2 x 1 Tablette à 500 mg/die bis zum Ende des Versuches verabreicht.
In allen drei Gruppen konnte eine Lipidsenkung erzielt werden, wobei die Gewichtsreduktion von 2 - 3 % in allen 3 Therapiegruppen nicht zu vernachlässigen ist (44).
Nebenwirkungen ließen sich in allen 3 Therapiegruppen nicht beobachten.
Beim Vergleich der einzelnen Therapiegruppen wurde bei Behandlung mit Etofibrat bzw. Bezafibrat eine effektivere Lipidsenkung bzw. eine HDL-Erhöhung als in der mit Xantinol-Nikotinat behandelten Patientengruppe festgestellt.

+ Die Zuordnung der Pat. in die jeweilige Therapiegruppe erfolgte zufällig.

Die Plasmakonzentration der CS ,ein Metabolit des Etofibrats, -Xantinol-Nikotinat bzw. Nikotinsäure konnte durch die angewandte Bestimmungsmethode nicht signifikant gemessen werden- lag am Ende der Behandlung um ein Vielfaches (ca. 15 x) höher als die von Bezafibrat, was durch die kürzere Halbwertzeit von BF mit 2,1 Stunden (1, 11) gegenüber der Halbwertzeit von CS mit 12 Stunden (30) erklärt werden kann. Der höheren Substanzbelastung von Etofibrat wird das höhere Signifikanzniveau in der HDL-Vermehrung gegenübergestellt.

Herrn Professor Dr. med. E. Richter gilt mein Dank für die freundliche Einführung und die außerordentliche Hilfe bei der Interpretation und Darstellung der Befunde.

Herrn Professor Dr. med. H.A. Kühn danke ich für die Übernahme des Korreferates.

An Herrn Dr. G. Friedrich, Denzlingen, richtet sich mein Dank für die Durchführung der Pharmakabestimmung und wertvolle Beratung.

Herrn Dr. med. K. Machalke danke ich für die besondere Unterstützung und die Arbeitsmöglichkeit in der Klinik Lippe, Bad Meinberg.

Nicht zuletzt möchte ich meinen Patienten, allen Kollegen und Mitarbeitern der Klinik Lippe besonders Frau E. Strate danken, die durch ihre Hilfsbereitschaft und Disziplin die Arbeit ermöglichten.

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

1. Abshagen, U., Bablock, W., Koch, K., Lang, P.D., Schmidt, H.A.E., Senn, M., Stork, H. :
Pharmakokinetik und Metabolismus von Bezafibrat beim Menschen.
Lipoprotein und Herzinfarkt, Verlag G. Witzstrock, 111 - 112 (1979).

2. Abshagen, U., SpörlRadun, S., Marinow, J. :
Steady-state kinetics of bezafibrate versus clofibrat in normal volunteers.
Europ. J. clin. Pharmacol. 17, 305-308 (1980).

3. Altschul, R., Hoffer, A., Steffen, J.D. :
Influence of nicotinic acid on serumcholesterol in man.
Arc. Biochem. 54, 558 (1955).

4. Basta, L.L., Williams, Ch., Kloschos, J.M., Spector, A. :
Regression of atherosclerotic lesion of the renal arteries and spontaneus cure of systemic hypertension through control of hyperlipidemia.
Amer. J. Med. 61, 420 - 423 (1976).

5. Berchtold, P., Berger, M. :
HDL-Cholesterin, ein Schutzfaktor gegen die koronare Herzkrankheit.
Deutsche Med. Wochenschr. 40. Jg. 103 (1978).

6. Bergner, D., Grabner, W., Berg, G. :
Mikrofolienelaktrophorese der Serum-Lipoproteide,
Serumproteide Band I, Verlag Chemie (1974).

7. Bernd, J., Gaumert, R., Still, J. :
Hemmung des regulierenden Enzyms der Cholesterin-
biosynthese, der HMG-Co.A-Reduktase, durch Beza-
fibrat in der Rattenleber.
Lipoproteine und Herzinfarkt,
Verlag G. Witzstrock, 85 - 87 (1979).

8. Blankenhorn, D. :
Evidence for regression/progression of athero-
sclerosis in man.
In Proceeding of International Workshop Conference
on Atherosclerosis, London, Ontario (1975).

9. Bosisio, E., Catapano, A.L., Cighetti, G.,
Paoletti, R. :
Tierexperimentelle Untersuchung zum Einfluß von
Bezafibrat bei der Biosynthese der Lipide und
Lipoproteine.
Lipoproteine und Herzinfarkt,
Verlag G. Witzstrock, 88 - 94 (1979).

10. Bronte-Steward, B., Key, A., Brock, J.F. :
Serum cholesterol, diet and coronary heart disease.
Lancet II, 1103 - 1108 (1955).

11. Drug of today vol. XV No. 5, 220 (1979).

12. Frederickson, D.S., Levy, R.I., Lees, R.S. :
Fat transport in lipoproteins, an integrated
approach to mechanism and disorders.
New England J. Med. 276, 32 (1967).

13. Gey, K.F. Carlson, L.A. :
Metabolic effect of nicotinic acid and its derivates.
Huber, Bern (1971)

14. Greten, H., Klose, G., SChettler, G. :
Die Beeinflussung erhöhter Blutfette.
Deutsches Ärzteblatt 75. Jg. (30), 1739 - 1744
(1978)

15. Grundy, S.M., Arens jr., E.H., Salan, G. :
Mode of action of Atromid-S on cholestrol metabolism in man.
J. clin. Invest. 48, 33a (1969)

16. Gustafson, A. :
Treatment of Hyperlipoproteinemia Typ II with Etofibrate.
Int. J. clin. Pharm. and Biopharm 17, 498 (1979)

17. Hellmann, L., Zumoff, B., Kessler, G., Kara, E.,
Rubin, I.L. and Rosenfeld, R.S. :
Reduction of Serum Cholesterol and lipids by
ethyl chorphenoxy isobutyrate.
J. of atherosclerosis research 3, 454 - 466
(1963).

18. Hild, R., Pfeiffer, M., Hattingberg von, H.M. :
Retardlipidsenker, Untersuchungen zur Wirksamkeit und Verträglichkeit.
Fortschr. der Med. 11/78, 96. Jg. (1978)

19. Höller, H.D., Lang, P.D., Volmer, J. :
Verträglichkeit einer einjährigen Bezafibrat-Therapie bei Patienten mit Hyperlipidämie.
Lipoproteine und Herzinfarkt.
Verlag G. Witzstrock, 177 - 181 (1979)

20. Kaffarnik, H., Schneider, J., Haase, W. :
Etofibrat und Clofibrat im Doppelblindversuch in der Behandlung erhöhter Serumlipide.
Deutsche Med. Wochenschrift, 100, Jg. 48 (1975).

21. Kaffarnik, H., Schneider, J., Nolte, R. :
Störungen des Fettstoffwechsels
Deutsche Ärzteverlag Nr. 18 (1976).

22. Key, A., Kimura, N., Kusukawa, A., Bronte-Steward, B., Larsen, N.P., Key, M.H. :
Lesson from serum-cholesterol studies in Japan, Hawaii and Los Angeles.
Ann. intern. Med. 48, 83- 84 (1958).

23. Klemens, U.H., Knöchel, W., Löwis of Menar vom, P., Lipoprotein-Elektrophorese auf cellulose - Membranen :
Beitrag zur quantitativen Auswertung:
Serumproteine Band I, Verlag Chemie 1974.

24. Knüchel, F. :
Wirkung eines neuen lipidsenkenden Medikamentes (Etofibrat) bei Hyperlipoproteinaemien vom Typ II.
Med. Welt 25 (N.F.) (1974)

25. Kudchodkar, B.J., Sodhi, H.S., Horlick, L., Mason, D.T. :
Mechanism of hypolipidemic action of nicotinic acid.
Clin. pharmacology and therapeutic, St. Louis (1978).

26. Kummer, M., Schatton, W., Linde, H., Oelschläger, H. :
Über die Biotransformation des Blutlipidsenkers Etofibrat durch Mikrosomenfraktionen verschiedener Rattengewebe.
Pharmazeutische Zeitung 124,1312 - 1317, Jg. 27 (1979).

27. Lengsfeld, H. :
Die Wirkung von Ronicol^{R} und Nikotinsäure auf die Fettstoffwechsel.
Editiones Roche (1975).

28. Levy, R.I., Frederickson, D.S., Schulman, R.S., Bilheimer, D.W., Breslow, J.L., Stone, N.J., Lux, S.E., Sloane, H.R., Kraus, R.M., Herbert, P.N. :
Dietary and drug treatment on primary hyperlipoproteinemia.
Ann. intern. med. 77, 267 (1972).

29. Mertz, D.P., Suermann, I., Göhmann. E. :
Etofibrat im Vergleich mit anderen Hypolipidämika bei Hyperlipoproteinämie Typ IIa.
Therapiewoche im Druck.

30. Meyer, F.H., Jawetz, E., Goldfien, A. :
Lehrbuch der Pharmakologie.
Springer Verlag 1, 478 (1975).

31. Miller, D.C., Trulson, M.F., McCann, M.B., White, P.D., Stare, F.J. :
Diet, blood lipids and health of italien men in Boston.
Ann. intern. med. 49, 1178 (1958).

32. Miller, G.J., Miller, N.E. :
Plasma high-density-lipoprotein concentration and development of ischaemic heart disease.
Lancet I, 16 (1975)

33. Miller, G.J., Miller, N.E., Ashcroft, M.T. :
Inverse relationship in Jamaica between plasma high density lipoprotein cholesterol concentration and Coronary disease risk as predictet by multiple risc factor status.
Clin. Sci. Molec. Med. 51, 475 (1976)

34. Nestel, P.J., Hirsch, E.Z., Couzens, E.A. :
The effect of chlorphenoxy isobutyrate and ethyl estradiol on cholesterol turnover.
J. clin. Invest. 44, 891 (1965)

35. Oliver, M.F., Heady, J.A., Morris, J.N., Cooper, I. :
A Cooperative Trial in the Primary Prevention of Ischaemic Heart Disease Using Clofibrate.
British Heart Journal 40, 1069 - 1118 (1978).

36. Olsson,A.G. :
Effekt von Bezafibrat und Clofibrat auf Serumlipide und - lipoproteine von Patienten mit verschiedenen Typen von primären Hyperlipoproteinen.
Lipoproteine und Herzinfarkt.
Verlag G. Witzstrock, 142 - 144 (1979).

37. Olsson, A.G.:
Langzeituntersuchungen zur Wirkung von Bezafibrat auf Lipide und Lipoproteine von Patienten mit Hyperlipoproteinämien Typ IIa und IV.
Lipoproteine und Herzinfarkt.
Verlag G. Witzstrock, 173- 174 (1979).

38. Ononogbu, I.C. :
High density lipoproteins in coronary heart disease.
Experimentia 33, 1063 (1977).

39. Rifkind, B.M. :
Effect of CPIB ester on plasma free fatty acid level in man.
Metabolism 15, 673 (1966).

40. Sachs, L. :
Statistische Auswertungsmethoden.
2. neubearbeitete und erweiterte Auflage.
Springer Verlag 1972.

41. Sailer, S., Lisch, H.J. :
Hyperlipoproteinämie.
Scripta Medica Merck (1978).

42. Schettler, G. :
Arteriosklerose: Ätiologie, Pathologie, Klinik und Therapie.
Thieme Verlag (1961).

43. Schettler, G. :
Fettstoffwechselstörungen, ihre Erkennung und Behandlung.
Thieme Verlag (1971).

44. Schettler, G. :
Risikofaktoren der Herz- und Gefaßkrankheiten.
Med. Welt 25, 1171 (1974).

45. Schlierf, G., Schellenberg, B., Arab, L., Kohlmeier, M., Oster, P. :
Ernährung und Stoffwechselerkrankung.
Diagnostik 12, 239-241 (1979)

46. Schneider, J., Haase, W., Kaffarnik, H.:
Feldstudie zur Lipidsenkung mit Etofibrat.
Fortschritt der Medizin 13/76, 94 Jg.,(1976).

47. Schwandt, P.:
Störungen des Fettstoffwechsels.
Münchner Med. Wochenschrift(1973).

48. Schwartzkopff, W., Schilling, A., Calder, D.:
Therapie der Hyperlipoproteinämie Typ IIa, IIb und IV mit Etofibrat Retard.
Med. Welt, Bd. 31, Heft 14,(1980).

49. Scott, P.J., Harley, P.J.:
Effect of clofibrate on LDL-turnover in essential hypercholesterolaemia.
J. atherosclerosis, Res. 9, 25,(1969).

50. Stegmeier, K., Stork, H., Lenz, H., Leuschner, F., Liede, V.:
Spezielle Pharmakologie und Wirkungsmechanismus von Bezafibrat .
Lipoproteine und Herzinfarkt, Verlag G. Witzstrock, 78-84,(1979).

51. Thorp, J.M., Waring, W.S.:
Modification of metabolism and distribution of lipids by ethyl chlorphenoxy isobutyrate.
Nature 194, 884,(1962).

52. Toor, M., Katchalsky, A., Agmon, J., Allalouf, D.:
Atherosclerosis and related factors in immigrants of Israel.
Circulation 22, 265-279,(1960).

53. Undeutsch, D.:
Fettstoffwechselstörungen.
Editiones Roche (1974)

54. Wechsler, J.G., Hutt, V., Klör, H.U., Bode, G., Ditschuneit, H.:
Einfluß von Bezafibrat in den Dosierungen 450 und 600 mg/Tag auf Lipide und Lipoproteine von Patienten mit mit verschiedenen Hyperlipoproteinämie-Typen.
Lipoproteine und Herzinfarkt, Verlag G. Witzstrock, 123-128,(1979).

55. Wieland, H., Seidel, D.:
Fortschritte in der Analytik der Lipoproteinmusters.
Innere Med. 5, 290,(1978).

56. Wissler, R.W., Vesselinovitsch, D.:
Studies of regression of advanced atherosclerosis in experimental and man.
Ann. N.Y. acad. science 275,(1976).

57. Wolfram, G.:
Reversibility of lipid deposition.
Nutrition and Metabolism 15, 141-143,(1973).

58. Wolfram, G., Adam, O., Zöllner,N.:
Dosiswirkungsuntersuchung von Bezafibrat an Patienten mit Hyperlipoproteinämie Typ IIb.
Lipoproteine und Herzinfarkt, Verlag G. Witzstrock, 117-120,(1979).

59. Zollinger, N., Gudenzi, M.:
Behandlung der Hypercholesterinämie mit ß-Pyridylcarbinol, I. Biochemie und klin. Ergebnisse, Med. Klinik 61, 1996,(1966).

Lebenslauf

Familienname : Djaja.
Vorname : Surjadjiman.
Geburtsdatum und -ort : 19.8.1949 in Djakarta,Indonesien.
Staatsangehörigkeit : deutsch. Bis 10.6.1980 indonesisch.
Familienstand : verheiratet, 1 Tochter.
Ehefrau: Ingelore, geb. Grass.
Eltern : Endang Djaja, Vater und Na Yat Hua, Mutter beide verstorben.
Schulbildung und beruflicher Werdegang :
1955 bis 1967 Volksschule, Mittelschule und Oberschule in Djakarta. Abitur im November 1967.
1968 bis Mai 1971 Studium an der medizinischen Fakultät der christlichen Universität Djakarta.
1968 Vorphysikum. 1969 Physikum.
Bis Mai 1971 klinisches Studium.
Juli 1971 Anreise in Deutschland. Erlernen der deutschen Sprache bis zur Wiederaufnahme des Studiums.
Am 26.10.1972 Anerkennung der abgelegten ärztlichen Vorprüfung durch das hessische Landesprüfungsamt für Heilberufe.
April 1973 bis Juli 1976 Studium an der medizinischen Fakultät der Johann-Wolfgang-Goethe Universität in Frankfurt/M. Am 8.7.1976 Bestehen des Staatsexamens.
16.8.1976 bis 15.2.1977 Medizinalassistent an der inneren Abteilung des St.Marienhospitals in Mülheim/R.
7.3.1977 bis 6.9.1977 Medizinalassistent an der chirurgischen Abteilung des St.Elisabeth-Hospitals in Gütersloh.
Seit 1.10.1977 Assistenzarzt in der inneren Medizin an der Klinik Lippe in Bad Meinberg.